

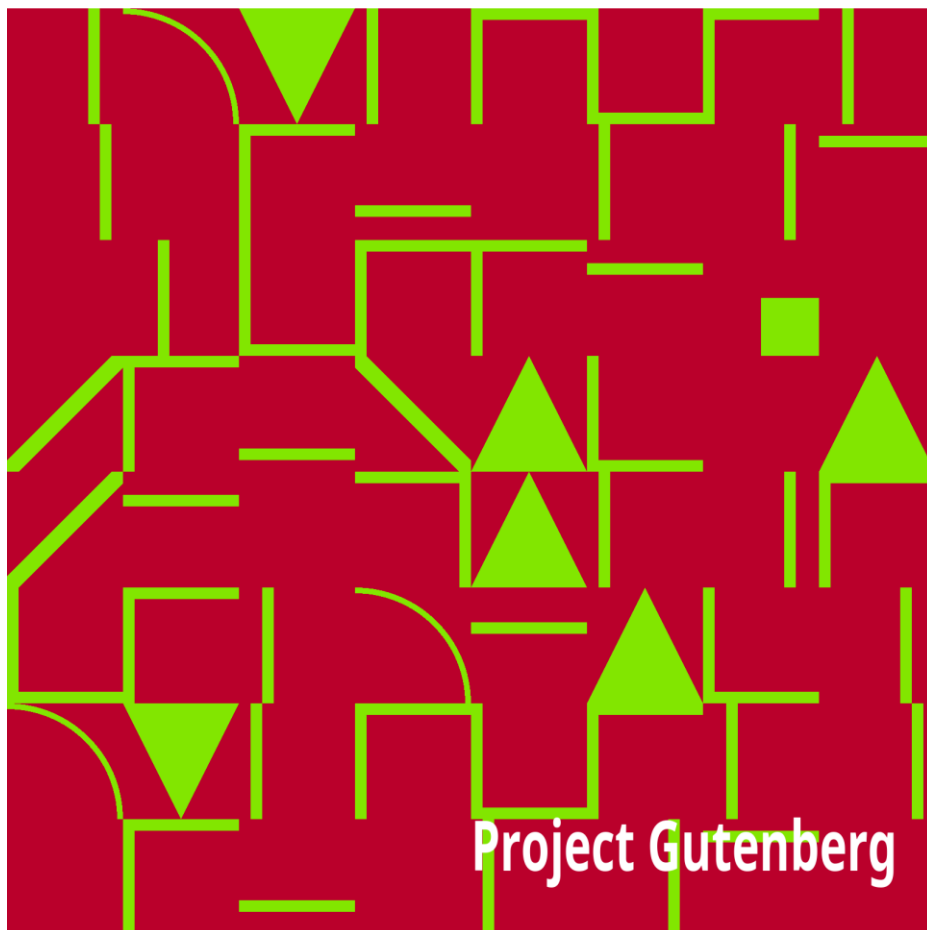
Гистология крови в норме и при патологии

Адольф Лазарус

Пол Эрлих

Histology of the Blood, Normal and Pathological

Paul Ehrlich and Adolf Lazarus



Электронная книга проекта Гутенберга по гистологии крови, нормальной и патологической

Эта электронная книга предназначена для использования любым человеком в любой точке Соединенных Штатов и большинства других частей мира бесплатно и практически без каких-либо ограничений. Вы можете скопировать его, раздать или повторно использовать в соответствии с условиями лицензии Project Gutenberg, прилагаемой к этой книге, или онлайн по адресу www.gutenberg.org. Если вы находитесь за пределами Соединенных Штатов, вам необходимо ознакомиться с законами страны, в которой вы находитесь, прежде чем использовать эту электронную книгу.

Название: Гистология крови в норме и патологии

Автор: Пол Эрлих

Адольф Лазарус

Комментатор: Сэр Г. Симс Вудхед

Переводчик: У. Майерс

Дата выхода: 29 августа 2009 г. [Электронная книга № 29842]

Последнее обновление: 5 января 2021 г.

Язык: Английский

Титры: Продюсерами выступили Брайан Несс, Джозефин Паолуччи и команда онлайн-корректоров по адресу <https://www.pgdp.net>. (Эта книга была подготовлена на основе отсканированных изображений материалов, находящихся в общественном достоянии, из проекта Google Print Project.)

*** НАЧАЛО ПРОЕКТА ЭЛЕКТРОННОЙ КНИГИ ГУТЕНБЕРГА "ГИСТОЛОГИЯ КРОВИ, НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ" ***

ГИСТОЛОГИЯ КРОВИ НОРМАЛЬНОЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ.

Лондон: К. Дж. КЛЕЙ И СЫНОВЬЯ,
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ СКЛАД КЕМБРИДЖСКОГО УНИВЕРСИТЕТА,
АВЕ МАРИА ЛЕЙН,

И Х. К. ЛЬЮИС,
136, ГАУЭР-СТРИТ, ВАШИНГТОН

Глазго: ВЕЛЛИНГТОН-СТРИТ, 50.
Leipzig: F. A. BROCKHAUS.

Нью-Йорк: КОМПАНИЯ "МАКМИЛЛАН".
Бомбей: Э. СЕЙМУР ХЕЙЛ.

ГИСТОЛОГИЯ КРОВИ

НОРМАЛЬНЫЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ

АВТОР П. ЭРЛИХ И А. ЛАЗАРУС.

ОТРЕДАКТИРОВАНО И ПЕРЕВЕДЕНО У. МАЙЕРСОМ, магистром МЕДИЦИНЫ, М.В.,
B.Sc.

ДЖОН ЛУКАС УОКЕР, СТУДЕНТ-ПАТОЛОГОАНАТОМ.

С ПРЕДИСЛОВИЕМ Г. СИМСА ВУДХЕДА, доктора медицины, ПРОФЕССОРА
ПАТОЛОГИИ КЕМБРИДЖСКОГО УНИВЕРСИТЕТА.

КЕМБРИДЖ:
ИЗДАТЕЛЬСТВО УНИВЕРСИТЕТА.
1900

[Все права защищены.]

Кембридж:
НАПЕЧАТАНО Дж. И К. Ф. КЛЭЕМ,
В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ UNIVERSITY PRESS.

ПРЕДИСЛОВИЕ.

Ни в одном отделе патологии прогресс не был таким прерывистым, как в отделе, занимающемся изменениями крови при различных формах заболеваний, хотя ни в одной области в настоящее время нет такой обильной отдачи при равных затратах времени и труда.

Наблюдения большой важности были сделаны Уортоном Джонсом, Уоллером и Хьюзом Беннеттом в этой стране, а также Вирховом и Максом Шульце в Германии. Однако только к десятилетию, закончившемуся в 1890 году, стало понятно, какой большой объем новой работы по корпускулярным элементам крови был проделан Хайемом, Эрлихом и его учениками. По мере публикации ряда статей, особенно немецких лабораторий, стало очевидно, что систематическое изучение крови различными новыми методами привело к получению большого количества фактов, касающихся патологии крови; хотя локализовать многие из нормальных гематогенетических процессов по-прежнему было трудно. Производство

различных клеток при патологических состояниях, когда вводится так много новых факторов, неизбежно должно быть окутано еще большей неизвестностью и может быть точно определено только путем терпеливого обследования, тщательной систематизации и изучения фактов и осторожных выводов из накопленных и классифицированных наблюдений.

Патология крови, особенно корпускулярных элементов, хотя и является одной из самых интересных, безусловно, является одной из самых запутанных из всех разделов патологии, и тем, кто не уделял этому предмету почти безраздельного внимания, чрезвычайно трудно получить всестороннее и точное представление о крови при заболевании. Именно по этой причине мы приветствуем настоящую работу в ее английском изложении. Профессор Эрлих своими тщательными и продолжительными наблюдениями за кровью позволил себе взглянуть на предмет с высоты птичьего полета, на что мало кто, если вообще кто-либо, способен; и его книга, ныне так хорошо переведенная мистером Майерсом, должна оставаться одной из классических работ о крови при заболеваниях и о болезнях крови, и, представляя ее английским читателям, мистер Майерс вносит важный вклад в точное изучение патологии половых органов в этой стране.

Сравнительно немногие из нас способны провести цитологическое исследование крови, в то время как еще меньше компетентных в интерпретации результатов такого исследования. Сколько наших врачей в состоянии провести различие между миелогенной лейкоцитемией и лимфатической лейкемией? Многие ли из нас могли бы сделать правильные выводы из того факта, что при брюшном тифе может не только отсутствовать увеличение количества определенных лейкоцитов в крови, но и наблюдаться настоящая лейкопения? Многие ли оценили диагностическую ценность различий в клеточных элементах крови при скарлатине и кори, и у скольких есть что-то большее, чем общее представление о значении гиполейкоцитоза или гиперлейкоцитоза при острой пневмонии, или о соотношении клеток разных форм и процентном содержании гемоглобина, обнаруживаемого при различных типах анемии?

Один из наиболее важных моментов, указанных на следующих страницах, заключается в том, что клеточные элементы крови должны изучаться в целом, а не как отдельные факторы, поскольку "всегда было показано, что характер лейкозного состояния определяется только сочетанием большого количества отдельных симптомов, каждый из которых необходим для постановки диагноза и которые, взятые вместе, являются абсолютно убедительными". Условия эксперимента, конечно, могут быть тщательно определены, по крайней мере, до тех пор, пока речь идет о введении веществ извне, но мы всегда должны иметь в виду, что невозможно, за исключением очень особых случаев заболевания, отделить действие костного мозга от действия лимфатических желез; тем не менее, путем тщательного наблюдения и в особых случаях, особенно когда различные органы и части тела могут быть исследованы после смерти, информация может быть получена даже по этому вопросу. С помощью эксперимента можно более или менее точно изучить образование лейкоцитоза пептонами, действие микроорганизмов на костный мозг, влияние продуктов распада или дегенерации эпителиальных или эндотелиоидных клеток; но, вместе с тем, какая-либо точная информация может быть получена только путем изучения многочисленных условий, при которых в крови происходят изменения в клеточных элементах.

Следовательно, для дальнейшего изучения "структуры" и определенных функций крови мы должны в значительной степени полагаться на клинические наблюдения.

Некоторые из более простых проблем уже были освещены теми, кто, следуя по стопам Эрлиха, изучал кровь при заболеваниях. Но многие из еще более важных примеров можно было бы привести из работы, находящейся перед нами. Благодаря обширной информации, хорошо аргументированным выводам и тщательно составленному заявлению, представленному здесь, можно утверждать, что теперь мы в состоянии ставить диагнозы, которые не так давно были совершенно недоступны для нас, в то время как тщательная подготовка наших молодых медиков методам исследования крови должна привести к накоплению новых фактов, имеющих первостепенное значение как для патологоанатома, так и для врача.

И учитель, и исследователь не могут не чувствовать, что теперь в их распоряжении не только точные результаты, полученные путем тщательного наблюдения, но и фундамент, на котором была построена надстройка — изысканные, но простые методы исследования. Методы Эрлиха могут быть (и уже были) несколько изменены по мере необходимости, но изложенные здесь принципы фиксации и окрашивания должны надолго остаться методами, которые будут использоваться в будущей работе. Его дифференциальное окрашивание, в котором он использовал особое сродство, которое определенные клетки и части клеток имеют к основным, кислотным и нейтральным красителям, было просто предзнаменованием его работы о сродстве, которое определенные клетки и ткани имеют к определенным лекарствам и токсинам; изучение этого особого избирательного сродства в настоящее время образует очень широкую область исследований, в которой многочисленные сотрудники уже заняты определением положения и природы этих избирательных участков для особых протеидов и других ядов.

Исследования Мечникова, Кантака и Харди, Мьюира, Бьюкенена и других дополняют те, что проводились в Немецкой школе, но мы можем с уверенностью сказать, что эту работу следует рассматривать как оказавшую большее влияние на изучение крови, чем любое из еще опубликованных. Только после тщательного изучения этой книги может быть сформировано какое-либо представление об огромном объеме работы, проделанной Эрлихом и его учениками в области гематологии, и об относительно важной роли, которую такая работа должна играть в руководстве и поощрении тех, кто интересуется этим увлекательным предметом.

Перевод, по-видимому, был выполнен очень тщательно, и была использована возможность добавить примечания по некоторым моментам, которые имеют особое отношение к творчеству Эрлиха или которые стали известны с момента создания оригинальной работы. Это делает английское издание в определенных отношениях превосходящим даже оригинал.

Дж. СИМС ВУДХЕД.

ПРИМЕЧАНИЕ ПЕРЕВОДЧИКА.

Это перевод первой части книги *"Умри от анемии"*, *"Специальная патология и терапия"* Нотнагеля, том. viii. было выполнено под личным руководством профессора Эрлиха. В настоящее издание внесено несколько изменений и дополнений. Я в долгу перед моим другом доктором Коббеттом за его любезную помощь в доработке корректурных листов.

Содержание.

СТРАНИЦА

ВВЕДЕНИЕ 1

Определение. Клинические методы исследования крови 1

Количество крови 2

Количество красных кровяных телец 4

Размер красных кровяных телец 12

Количество гемоглобина в крови 13

Удельный вес крови 17

Гигрометрия 21

Общий объем красных кровяных телец 21

Щелочность крови 23

Свертываемость крови 24

Отделение сыворотки 24

Резистентность красных кровяных телец 25

МОРФОЛОГИЯ КРОВИ 27

А. Методы исследования 29

а. Подготовка сухого образца 32

б. Фиксация сухого образца 34

в. Окрашивание сухого образца 36

Теория окрашивания 37

Комбинированное окрашивание 38

Трехкислотная жидкость 40

Другие окрашивающие жидкости 41

Распознавание гликогена в крови 45

Микроскопическое определение распределения щелочи в крови 46

В. Нормальная и патологическая гистология крови 48

Эритроциты 48

Уменьшение эквивалента гемоглобина [49](#)
Анемическая или полихроматофильная дегенерация [49](#)
Пойкилоцитоз [52](#)
Эритроциты с ядрами [54](#)
Нормобласты и мегалобласты [56](#)
Судьба ядер эритробластов [57](#)
Клинические различия эритробластов [61](#)

ЛЕЙКОЦИТЫ [67](#)

I. Нормальная гистология и классификация белых кровяных телец [71](#)

Лимфоциты [71](#)
Крупные мононуклеарные лейкоциты [73](#)
Переходные формы [74](#)
Полинуклеарные лейкоциты [75](#)
Эозинофильные клетки [76](#)
Тучные клетки [76](#)
Патологические формы белых кровяных телец [77](#)
Нейтрофильные миелоциты [77](#)
Эозинофильные миелоциты [78](#)
Нейтрофильные псевдолимфоциты [78](#)
Формы стимуляции [79](#)

II. О местах происхождения белых кровяных телец [81](#)

а. Селезенка [84](#)
б. Лимфатические железы [100](#)
в. Костный мозг [105](#)

III. О демонстрации клеток-гранул, и их значении [121](#)

История исследования гранул [121](#)
Со времен Эрлиха. [123](#)
Методы демонстрации [124](#)
Витального окрашивания гранул [124](#)
Теория биобластов (Альтман) [128](#)
Гранулы как продукты метаболизма клеток (Эрлих) [130](#)
Секреторные процессы в гранулированных клетках [134](#)

IV. Лейкоцитоз 138

Биологическое значение лейкоцитоза 138

Морфология лейкоцитоза 142

а. 1. Полинуклеарный нейтрофильный лейкоцитоз 143

Определение 143

Клиническое проявление 144

Происхождение 144

а. 2. Полинуклеарный эозинофильный лейкоцитоз, включая
тучные клетки 148

Определение 149

Клиническое проявление 150

Происхождение 154

β. Лейкемия ("смешанный лейкоцитоз") 167

Лимфолейкозы 170

Миелолейкозы 171

Морфологический признак 187

Происхождение 187

V. Лейкопения 188

Тромбоциты крови. 190

Указатель к литературе 195

Указатель 209

Табличек

Введение.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНЕМИИ. КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ.

В практической медицине термин "анемия" имеет не совсем тот ограниченный смысл, который придают ему научные исследования. Первый рассматривает определенные поразительные симптомы как характерные для анемического состояния; бледность кожи, уменьшение нормальной красноты слизистых оболочек глаз, губ, ротовой полости и глотки. По наличию этих

явлений диагностируется анемия, и в зависимости от их большей или меньшей интенсивности также делаются выводы о степени бедности крови.

С самого начала очевидно, что определение, основанное на такой частой и элементарной цепочке симптомов, приведет в соответствие многое из того, что не связано, и, возможно, опустит то, что оно должно логически включать. Действительно, этому обстоятельству следует приписать ряд неясностей и противоречий.

Следовательно, первой задачей научного лечения анемического состояния является тщательное определение его степени. Для этой цели вышеупомянутые симптомы мало подходят, каким бы большим ни было их практическое значение на своем месте.

Этимологически слово "анемия" означает недостаток нормального количества крови. Они могут быть "общими" и затрагивать весь организм; или "локальными" и ограничиваться определенной областью или одним органом. Местные анемии мы можем сразу исключить из нашего рассмотрения.

Априори количество крови может быть ниже нормы в двух смыслах, количественном и качественном. У нас может наблюдаться уменьшение количества крови — "Олигоэмия". Ухудшение качества крови может быть совершенно независимым от количества крови и должно в первую очередь выражаться в уменьшении содержания физиологически важных компонентов. Следовательно, мы различаем следующие основные типы изменений в крови: (1) уменьшение количества гемоглобина (олигохромия) и (2) уменьшение количества красных кровяных телец (олигоцитемия).

Мы рассматриваем как анемические все состояния крови, при которых можно распознать снижение количества гемоглобина; в гораздо большем числе случаев, если не во всех, олигемия и олигоцитемия в большей или меньшей степени возникают одновременно.

Наиболее важные методы клинической гематологии прямо или косвенно влияют на распознавание этих состояний.

В настоящее время не существует метода оценки общего количества крови, который можно было бы использовать клинически. Мы в определенной степени полагаемся на наблюдение за уже упомянутыми симптомами покраснения или бледности кожи и слизистых оболочек. В значительной степени они зависят от состава крови, а не от наполненности периферических сосудов. Если мы примем последнее за показатель общего количества крови, то могут быть обнаружены изолированные сосуды, видимые невооруженным глазом, *например* сосуды склеротика. Наиболее подходящим является офтальмоскопическое исследование ширины сосудов в задней части глаза. Рельман показал, что в 60% случаев хронической анемии, при которой кожа и слизистые оболочки очень белые, наблюдается гиперемия сетчатки, что свидетельствует о том, что в таких случаях циркулирующая кровь бледного цвета, но, безусловно, не в меньшем количестве, чем обычно. Состояние пульса является важным показателем уменьшения количества крови, хотя и только тогда, когда оно заметно. Она представляет собой своеобразную малость и слабость во всех случаях тяжелой олигоэмии.

Кровотечение из свежих проколов кожи дает дополнительный критерий количества крови в определенных пределах, но модифицируется изменениями свертываемости крови. Любой, кто часто сдавал анализы крови, заметил бы, что в этом отношении происходят необычайные

вариации. В некоторых случаях удастся получить едва ли каплю крови, в то время как в других кровь течет свободно. Никто не ошибется, предположив, что в первом случае количество крови уменьшилось.

Однако заполненность периферических сосудов имеет лишь относительное значение, поскольку количество крови во внутренних органах может сильно различаться. Проблема, как точно оценить, по возможности математически, количество крови в организме, всегда признавалась важной, и ее решение стало бы реальным шагом вперед. Методы, которые до сих пор были предложены для клинических целей, исходят от Тарчанова. Он предположил, что можно оценить количество крови, сравнив количество красных кровяных телец до и после обильного потоотделения. Помимо различных теоретических соображений, этот метод слишком неуклюж для практических целей.

Квинке попытался рассчитать количество крови в случаях переливания крови в терапевтических целях. Исходя из количества красных кровяных телец пациента до и после переливания крови, количества перелитой крови и количества содержащихся в ней кровяных телец, с помощью простой математической формулы можно оценить количество крови пациента. Но этот метод применим только в особых случаях и чреват несколькими теоретическими ошибками. Во-первых, это зависит от относительного количества красных кровяных телец в крови; поскольку, например, переливание нормальной крови в нормальную кровь не приведет к изменению количества. Этого соображения достаточно, чтобы показать, что данная процедура может быть использована только в особых случаях. Действительно, было обнаружено, что увеличение количества красных кровяных телец на кубический миллиметр происходит у лиц с очень небольшим количеством красных кровяных телец, которым вводили нормальную кровь. Но очень опасно пытаться оценить по ним объем уже имеющейся крови, поскольку за актом переливания, несомненно, немедленно следуют компенсаторные токи и изменения в распределении крови.

Ни одно свойство крови не проверялось так точно и часто, как количество красных кровяных телец на кубический миллиметр крови. Удобство счетного устройства и кажущаяся абсолютной мера результата обеспечили методам подсчета раннее клиническое применение.

В настоящее время широко используются приборы Тома-Цейсса или другие аналогичной конструкции; и мы можем предположить, что принцип, от которого они зависят, и методы их использования известны. Для разбавления крови используется ряд жидкостей, которые в целом отвечают требованиям сохранения формы и цвета красных кровяных телец, предотвращения их слияния друг с другом и обеспечения им возможности быстрого оседания. Из наиболее известных растворов мы упомянем жидкости Пачини и Хайема.

Раствор Пачини.	Гидрарг. бихлор.	2,0
	Натр. chlor.	4,0
	Глицерин	26,0
	Водный раствор.	226,0
Раствор Хайема.	Гидрарг. бихлор.	0,5
	Натр. сульфат.	5,0
	Натр. chlor.	1.0

Aquæ destillat. 200.0

Для подсчета белых кровяных телец обычно используется тот же прибор, но кровь разбавляется в 10 раз вместо 100. Предпочтительно использовать разбавляющую жидкость, которая разрушает красные кровяные тельца, но выявляет ядра белых кровяных телец, так что последние легче распознать. Для этой цели наилучшим является раствор— рекомендованный компанией Thoma, а именно полупроцентный. раствор уксусной кислоты, к которому добавлено небольшое количество метилового фиолетового[1].

Результаты этих методов подсчета достаточно точны, поскольку они имеют, согласно часто подтверждаемым наблюдениям Р. Тома и И. Ф. Лайона, лишь небольшую погрешность. При количестве 200 клеток это составляет пять процентов, при 1250 - два процента, при 5000 - один и при 20 000 - полпроцента.

В практическом применении этих методов есть определенные факторы, которые в других направлениях неблагоприятно влияют на результат.

Конштейном, Цунцем и другими было обнаружено, что кровь в крупных сосудах имеет постоянный состав, но что в мелких сосудах и капиллярах форменные элементы могут значительно различаться по количеству, хотя в других отношениях состав крови нормальный. Так, например, у одностороннего паралитика капиллярная кровь с двух сторон разная; а застой, холод и так далее увеличивают количество красных кровяных телец. Следовательно, для целей подсчета, правилом является забор крови только из тех частей тела, которые свободны от случайных изменений; избегать любых воздействий, таких как энергичное растирание или скребание и т.д., которые изменяют кровообращение в капиллярах; проводить обследование в такое время, когда прием пищи или лекарств не влияет на количество красных кровяных телец.

Обычно кровь берут из кончика пальца, и только в исключительных случаях, *например* при отеке пальца, выбираются другие места, такие как мочка уха или (в случае детей) большой палец ноги. Для прокола не нужны заостренные иглы или инструменты специальной конструкции, открытые или экранированные ланцеты: мы рекомендуем тонкую стальную ручку, у которой отломан один кончик. Его легко дезинфицировать нагреванием до покраснения, и получается не прокол, а, что более полезно, порез, из которого свободно течет кровь без какого-либо сильного давления.

Литература, посвященная количеству красных кровяных телец в здоровом состоянии, настолько велика, что ее невозможно изучить. Согласно новому и полному сборнику Райнерта и В. Лимбека, следующие показатели (округленно рассчитанные для³мм) могут быть приняты за физиологические:

Мужчины.

Максимальное	Минимальное	среднее
7,000,000	4,000,000	5,000,000

Женщины.

Максимальное	Минимальное	среднее
--------------	-------------	---------

5,250,000 4,500,000 4,500,000

Это различие между полами впервые проявляется во время полового созревания самки. До начала менструации количество тельцов у женщины на самом деле немного выше, чем у мужчины (Штирлин). Помимо этого, время жизни, по-видимому, вызывает разницу в количестве красных кровяных телец только в той степени, в какой у новорожденных наблюдается полицитемия (до 8-1/2 миллионов в первые дни жизни) (Э. Шифф). После первого приема пищи может наблюдаться снижение, и постепенно (хотя и поэтапно) нормальная цифра достигается в течение 10-14 дней. С другой стороны, олигоцитемия, иногда наблюдаемая в пожилом возрасте, согласно Шмальцу, непостоянна, и поэтому может рассматриваться как особенность старческого возраста, но должна быть вызвана вспомогательными процессами различного рода, которые вступают в игру на этом этапе жизни.

Влияние, которое прием пищи оказывает на количество красных кровяных телец, следует приписать приему воды, и оно настолько незначительно, что отклонения, по крайней мере частично, укладываются в погрешности методов подсчета.

Другие физиологические факторы: менструация (то есть единичное возникновение), беременность, период лактации, не изменяют количество кровяных телец в сколько-нибудь заметной степени. Эти цифры не различаются в артериальной и венозной крови.

Все эти физиологические изменения в количестве кровяных телец зависят, согласно Конштейну и Цунцу, от вазомоторных влияний. Раздражители, которые сужают периферические сосуды, локально уменьшают количество красных кровяных телец; возбуждение сосудорасширяющих средств вызывает противоположный эффект. Отсюда следует, что нормальные изменения количества, содержащегося в единице пространства, являются просто выражением измененного распределения красных элементов в кровообращении и совершенно независимы от размножения и распада клеток.

Климатические условия, по-видимому, оказывают большое влияние на количество тельцов. Этот факт важен для физиологии, патологии и терапии и вышел на первый план особенно в последние несколько лет, после исследований Вио на высотах Кордериляс. Как показывают его исследования, а также исследования Мерсье, Эггера, Вольфа, Кеппе, В. Ярунговского и Шредера, Мишера, Кюндига и других, количество красных кровяных телец у здорового человека, при нормальном среднем значении 5 000 000 на миллиметр³, начинает расти сразу после достижения высоты значительно выше уровня моря. При поэтапном повышении через 10-14 дней достигается новый средний показатель, значительно превышающий старый, и действительно, чем больше разница в уровне между первым и последним местами, тем больше разница в этом показателе. Здоровые люди, родившиеся и выросшие на этих высотах, имеют среднее количество красных кровяных телец, которое значительно выше среднего; и которое действительно, как правило, несколько больше, чем у тех, кто акклиматизировался или лишь временно живет на этих высотах.

Следующая небольшая таблица дает представление о том, в какой степени количество кровяных телец может варьироваться на больших высотах от среднего значения в пять миллионов.

Автор	Населенный пункт	Высота над уровнем моря	Увеличение
-------	------------------	-------------------------	------------

в. Ярунтовски	Герберсдорф	561 метр	800 000
Вольф и Кеппе	Рейболдсгрюн	700 "	1 000 000
Эггер	Ароза	1800 "	2 000 000
Вио	Кордерильяс	4392 "	3 000 000

Совершенно противоположный процесс наблюдается, когда человек, привыкший к большой высоте, достигает более низкой. В этих условиях получается соответственно более низкое среднее физиологическое значение. Эти интересные процессы породили различные интерпретации и гипотезы. С одной стороны, снижение содержания кислорода в верхних слоях воздуха рассматривалось как непосредственная причина увеличения количества красных кровяных телец. Мишер, в частности, описал нехватку кислорода как специфический стимул к выработке эритроцитов. Помимо физиологической невероятности такого быстрого и всестороннего получения свежей крови, следует также не согласиться с этой интерпретацией, поскольку гистологический вид крови не подтверждает ее. Кеппе, который специально направил часть своих исследований на морфологические явления, возникающие при акклиматизации к большим высотам, показал, что в увеличении количества красных кровяных телец следует различать два взаимно независимых и отчетливых процесса. Он заметил, что, хотя количество красных кровяных телец было повышено уже через несколько часов после прибытия в Рейболдсгрюн, многочисленные пойкилоциты и микроциты появляются одновременно. Таким образом, первоначальное увеличение должно быть объяснено почкованием и делением красных кровяных телец, уже присутствующих в циркулирующей крови. Кеппе видит в этом процессе, заимствуя концепцию пойкилоцитоза Эрлиха, физиологическую адаптацию к более низкому атмосферному давлению и, как следствие, к большему затруднению поглощения кислорода. Препятствие функции гемоглобина в определенной степени компенсируется, поскольку запас гемоглобина обладает большей поверхностью и, следовательно, способен к усиленному дыханию. Точно так же легко понять тот замечательный факт, что внезапное увеличение числа кровяных телец сначала не сопровождается повышением количества гемоглобина или общего объема красных кровяных телец. Эти значения впервые увеличиваются при проведении второго процесса, обеспечивающего увеличение количества свежих обычных красных дисков, что, естественно, требует для своего развития более длительного времени. Затем пойкилоциты и микроциты исчезают в зависимости от степени размножения; и, наконец, образуется кровь, которая характеризуется увеличением количества красных кровяных телец и соответствующим увеличением количества гемоглобина и процентного содержания кровяных телец в объеме.

Другие авторы делают вывод об относительном, а не абсолютном увеличении количества красных кровяных телец. Э. Гравиц, например, выразил мнение, что повышенное количество кровяных телец может быть объяснено главным образом повышенной концентрацией крови из-за большей потери воды из организма на этих высотах. Кровь лабораторных животных, которым Гравиц позволил жить в соответственно разреженном воздухе, претерпела аналогичные изменения. Фон Лимбек, а также Шумбург и Цунц возражают против этого объяснения на том основании, что если потеря воды вызвала такое значительное увеличение численности, мы должны были бы наблюдать соответствующее уменьшение массы тела, чего ни в коем случае нет.

Шумбург и Цунц также считают увеличение количества красных кровяных телец в высокогорье лишь относительным, но объясняют это измененным распределением кровяных телец в сосудистой системе. В своей более ранней работе Конштейн и Цунц уже установили, что количество форменных элементов в капиллярной крови варьируется в зависимости от ширины сосудов и скорости кровотока в них. Если задуматься о том, насколько разнообразны чисто физиологические влияния, в основе которых лежат эти два фактора, то невозможно интерпретировать изменения в количестве красных кровяных телец, не принимая их во внимание. При проживании на больших высотах различные факторы приводят к изменению ширины сосудов и кровообращения. Среди них более интенсивный свет, снижение температуры, повышенная мышечная нагрузка, повышенная дыхательная активность. Следовательно, несомненно, что без образования микроцитов или *иде novo* количество красных кровяных телец в капиллярной крови может претерпевать значительные изменения.

Противоречие, в котором, как упоминалось выше, взгляды Гравица, Цунца и Шумбурга расходятся с взглядами первых упомянутых авторов, находит свое разрешение в том факте, что причины измененного распределения крови и потери воды играют большую роль во внезапных изменениях. Однако чем дольше пребывание на этих огромных высотах, тем более незначительными они становятся (Viault).

Поэтому мы думаем, что из представленного нам материала мы можем сделать вывод, что после длительного проживания в возвышенных районах количество красных кровяных телец абсолютно повышается. Терапевтическая важность этого воздействия очевидна.

Помимо больших высот, также было проверено влияние тропиков на состав крови и особенно на количество кровяных телец. Эйкманн, а также Глогнер не обнаружили отклонений от нормы, хотя почти постоянная бледность европейца в тропиках указывает в этом направлении. Здесь также, по-видимому, в первую очередь речь идет об изменениях в распределении, происходящих без качественных изменений крови.

Нельзя полагаться на выводы, основанные на результатах теста Тома-Цейсса и аналогичных методах подсчета для анемии, так же, как и для нормальной крови, в которой, вообще говоря, все эритроциты имеют одинаковый размер и содержат одинаковое количество гемоглобина. В первом случае красные тельца, как мы покажем позже, значительно отличаются друг от друга. С одной стороны, формы бедны гемоглобином, с другой - встречаются очень мелкие формы, которые при мокром методе подсчета даже не видны.

Даже за исключением этих крайних форм, 1000 красных кровяных телец анемичной крови физиологически не эквивалентны такому же количеству нормальных кровяных телец. Отсюда необходимость тесной корреляции результата подсчета красных кровяных телец с гемоглобинометрическими и гистологическими показателями. Только первая цифра, приведенная отдельно от последней, часто вводит в заблуждение, особенно в патологических случаях.

Поэтому иногда желательно дополнять данные подсчета оценкой размера красных кровяных телец по отдельности. Это достигается прямым измерением с помощью окулярного

микрометра; и может выполняться как на влажных (см. Ниже), так и на сухих препаратах, хотя последние, как правило, предпочтительнее из-за их гораздо большего удобства.

Тем не менее, выполнение этого метода требует особой осторожности. Легко видеть, что в нормальной крови красные тельца кажутся меньше в более толстых слоях, чем в более тонких слоях сухого препарата. Мы можем объяснить это различие следующим образом. В толстых слоях красные диски плавают в плазме перед сушкой, в то время как в более тонких частях они прикреплены к стеклу капиллярным слоем. Высыхание происходит здесь почти мгновенно и начинается с периферии диска, так что изменение формы или размера невозможно. Напротив, процесс сушки в более толстых частях протекает медленнее и, следовательно, сопровождается усадкой дисков.

Даже у здоровых людей с помощью этого метода выявляются небольшие различия в отдельных межпозвоночных дисках. Физиологический средний диаметр большей поверхности составляет, по данным Лааче, Хайема, Шумана и других, 8,5 мкм для мужчин и женщин (макс. 9,0 мкм. мин. 6,5 мкм.) В анемичной крови различия между отдельными элементами становятся больше, так что для получения среднего значения устанавливаются максимумы, минимумы и среднее значение большого количества клеток, выбранных случайным образом. Но при высокой степени неравномерности дисков это микроскопическое измерение теряет всякую научную ценность.

Каким бы ценным ни было знание абсолютного числа для суждения о течении болезни, оно не дает нам никакой информации о количестве гемоглобина в крови, который является решающим показателем степени анемии. Для этой оценки используется ряд клинических методов; первый прямой, такой как колориметрическая оценка количества гемоглобина, второй косвенный, такой как определение удельного веса или объема красных кровяных телец, и, возможно, также оценка сухого вещества общей крови.

Среди прямых методов определения гемоглобина, целью которых является измерение глубины окраски крови, мы хотели бы в первую очередь упомянуть один, который, хотя и не претендует на большую клиническую точность, часто сослужил нам хорошую службу в качестве быстрого индикатора у постели больного. Немного крови капают на кусок льняной или фильтровальной бумаги и оставляют распределяться тонким слоем. Таким образом, можно более четко распознать разницу между цветом анемичной и здоровой крови, чем в капле, вытекающей из укола пальца. Таким образом, после нескольких проб можно сделать выводы о степени существующей анемии. Если бы этот простой метод, который так удобен и может быть применен во время консультации, вошел в большую моду, он сам по себе способствовал бы отказу от излюбленного временного диагноза "анемия". Также и для пациентов с неврастением, которые так часто воображают себя анемичными и вдобавок выглядят именно так, *демонстрации зрения*, подобной этой, часто бывает достаточно, чтобы убедить их в обратном.

Из инструментов для измерения глубины окраски крови двойная пипетка Hoppe-Seyler является наиболее деликатной. Точно титрованный раствор оксида углерода гемоглобина служит стандартом сравнения. Однако надежное приготовление и сохранение обычного раствора сопряжено с такими трудностями, что этот метод клинически недоступен. В последние несколько лет Лангемайстер, ученик Кюне, изобрел метод для колориметрических целей, также применимый для оценки уровня гемоглобина. Принцип работы прибора заключается в том, что по толщине слоя, в котором тестируемый раствор имеет ту же интенсивность окраски, что и

обычный раствор, можно рассчитать степень окрашивания. В качестве обычного раствора Лангемайстер использует глицериновый раствор метгемоглобина, приготовленный из крови свиньи. Насколько нам известно, этот метод еще не применялся клинически. Его внедрение было бы полезным, поскольку на практике в настоящее время мы должны довольствоваться менее точными методами, в которых цветное стекло или устойчивый окрашенный раствор служат мерой глубины окраски крови. Существует ряд приборов такого типа, из которых "гемометр" Флейшля и, среди прочих, "гемоглобинометр" Гауэрса, отличающийся своей низкой ценой, специально используются в клинических целях. Оба прибора показывают процентное содержание гемоглобина в нормальной крови, которое содержится в исследуемой крови, и являются достаточно точными в своих результатах для практических целей и для относительных значений; хотя у неопытных наблюдателей возникают ошибки до 10% и более. (Ср. К. Х. Майер.) Совсем недавно Бирнацки выдвинул возражение против колориметрических методов количественной оценки гемоглобина, заявив, что глубина окраски крови зависит не только от количества гемоглобина, но также от цвета плазмы и большего или меньшего количества протеидов в крови. Эти погрешности весьма незначительны для вышеупомянутых инструментов, поскольку здесь кровь настолько сильно разбавлена водой, что возможные исходные различия, таким образом, сводятся к нулю.

Среди методов не прямой оценки уровня гемоглобина метод расчета по количеству железа в крови представляется довольно точным, поскольку в гемоглобине содержится постоянное количество железа - 0,42%. Этот расчет может быть допустим во всех случаях для нормальной крови, поскольку здесь существует действительно точная пропорция между количествами гемоглобина и железа. Недавно А. Джоллес описал прибор для количественной оценки содержания железа в крови, называемый "феррометр"; который делает возможным точную оценку содержания железа в небольших количествах крови. Однако в патологических случаях этот метод определения гемоглобина по присутствующему железу не рекомендуется. Ведь если проверить кровь анемичного пациента под микроскопом на наличие железа, то можно обнаружить реакцию железа в многочисленных красных кровяных тельцах. Это означает наличие железа, которое не является нормальным компонентом гемоглобина. Другое железо может содержаться в морфологических элементах (включая белые тельца) в виде комбинации протеида с железом, которая непосредственно не распознается. Также известно, что при анемиях количество железа во всех органах значительно повышено (Квинке), что, по-видимому, часто является результатом повышенного разрушения гемоглобина ("ненужное железо", "сподогенное железо"). Во многих случаях также следует иметь в виду, что введение железа увеличивает количество железа в крови и органах.

Из этих соображений мы видим, насколько ненадежным в патологических случаях является расчет количества гемоглобина по количеству железа. К этим наблюдениям нас особенно привела работа Бирнацки, поскольку процедура определения количества гемоглобина по количеству железа привела к действительно замечательным выводам. Например, среди прочего, он обнаружил, что содержание железа в двух случаях легкого и одного - тяжелого хлороза вполне нормально. Он приходит к выводу, что хлороз и другие анемии свидетельствуют не о снижении, а даже об относительном повышении гемоглобина, но что другие белки крови, наоборот, снижены. Эти сложные оценки железа очень резко выделяются на фоне результатов других авторов и могут быть приняты только после самого тщательного подтверждения. Но приведенный выше анализ показывает, что в любом случае далеко идущие выводы, которые

Бирнацки приложил к своим результатам, ненадежны. Особенно для этих вопросов необходимы полные оценки с помощью феррометра А. Джоллса.

Исследованию удельного веса крови всегда придавалось большое значение, поскольку плотность крови позволяет судить о количестве форменных элементов и их гемоглобиновом эквиваленте. Собирать наблюдения легко, так как за последние несколько лет стали использоваться два метода, которые требуют лишь небольшого количества материала и не кажутся слишком сложными для практических клинических целей. Один из них был разработан Р. Шмальцем, при котором небольшие количества крови точно взвешиваются в стеклянных капиллярных пробирках (капиллярно-пикнометрический метод). Другой - А. Хаммершлага, в котором с помощью вариации принципа, впервые изобретенного Фано, определяется смесь хлороформа и бензола, в которой плавают исследуемая кровь, т.е. Которая обладает точно таким же удельным весом, как кровь[2].

Согласно исследованиям этих авторов и многих других, которые использовали свои собственные методы, удельный вес общего объема крови физиологически составляет 1058-1062, или в среднем 1059 (1056 у женщин). Удельный вес сыворотки составляет 1029-1032 — в среднем 1030. Из чего сразу следует, что красные кровяные тельца должны быть главной причиной большого веса крови. Если их количество уменьшается или остается постоянным, они теряют в гемоглобине или в объеме, соответственно снижается удельный вес. Следовательно, мы должны ожидать низкого удельного веса во всех анемичных условиях. Аналогично, при увеличении количества кровяных телец и высоком эквиваленте гемоглобина проявляется увеличение общей плотности крови.

В ходе большого числа экспериментов Хаммершлаг обнаружил, что связь между удельным весом и количеством гемоглобина гораздо теснее, чем между удельным весом и количеством кровяных телец. Первое на самом деле настолько постоянно, что может быть представлено таблицей.

Относительное количество гемоглобина
(метод Флейшля)

1033-1035	25-30%
1035-1038	30-35%
1038-1040	35-40%
1040-1045	40-45%
1045-1048	45-55%
1048-1050	55-65%
1050-1053	65-70%
1053-1055	70-75%
1055-1057	75-85%
1057-1060	85-95%

В статье, которая появилась совсем недавно, Диабелла очень тщательно исследовал эти соотношения, и его результаты частично верны, а частично подтверждают результаты Хаммершлага. Диабелла обнаружил из своих сравнительных оценок, что различия в 10% гемоглобина (Fleischl) в целом соответствуют различиям в удельном весе в 4,46 на тысячу (метод Хаммершлага). Тем не менее, при одинаковом количестве гемоглобина наблюдаются различия до 13,5 на тысячу; и эти отклонения тем больше, чем богаче кровь гемоглобином. Между мужчинами и женщинами существуют закономерные различия; у последних при одинаковом количестве гемоглобина удельный вес ниже на 2-2, 5.

Если параллелизм между количеством красных кровяных телец и количеством гемоглобина будет значительно нарушен, тогда станет заметным влияние стромы красных дисков на удельный вес крови. Диабелла подсчитала, что при одинаковом количестве гемоглобина в двух анализах крови удельный вес стромы может отличаться на 3-5 на тысячу.

Следовательно, оценки удельного веса часто бывает достаточно для определения относительного количества гемоглобина в крови. Только в случаях нефрита, нарушений кровообращения и лейкемии взаимосвязь между удельным весом и количеством гемоглобина слишком сильно маскируется другими факторами.

Физиологические изменения, которым подвергается удельный вес под влиянием приема и выведения жидкости, не превышают 0,003 (Шмальц). Из сказанного следует, что все вариации должны соответствовать аналогичным изменениям факторов, лежащих в основе количества гемоглобина и кровяных телец.

Более поздние авторы, в частности Хаммершлаг, В. Якш, в. Лимбек, Бирнакки, Дунин, Э. Гравиц, А. Лоуи, избежали упущений многих более ранних исследователей; поскольку помимо оценки удельного веса общей крови, они провели оценку по крайней мере одного из ее компонентов, либо кровяных телец, либо сыворотки. Неизменно доказывалось, что красные кровяные тельца почти исключительно связаны с изменениями удельного веса общей массы крови; частично с изменениями в количестве или их распределении; частично с их химической нестабильностью; потерей воды и поглощением воды, а также с изменениями количества железа.

Плазма крови, напротив, — а существенной разницы между плазмой и сывороткой нет (Хаммершлаг) — гораздо более постоянна. Даже при тяжелых патологических состояниях, при которых общий объем крови стал намного светлее, сыворотка сохраняет свой физиологический состав или претерпевает относительно незначительные изменения в консистенции. Значительное снижение удельного веса сыворотки крови наблюдается гораздо реже при первичных заболеваниях крови, чем при хронических заболеваниях почек и нарушениях кровообращения. Э. Гравиц недавно зарегистрировал, что при определенных анемиях, особенно постгеморрагических и после истощения, удельный вес сыворотки крови заметно снижается[3].

Следовательно, в этих результатах все еще остается много противоречий, и очевидно, что в научном исследовании всегда необходимо указывать удельный вес сыворотки и форменных элементов в дополнение к удельному весу общей крови.

Методом, тесно связанным с оценкой удельного веса, является прямая оценка сухого вещества общей крови, "Гигрометрия"; клиническим внедрением которого мы обязаны Стинцингу и Гумпрехту. Этот метод действительно дополняет те, что были упомянуты выше, и, подобно им,

может быть без труда проведен с небольшим количеством крови, которое можно получить у постели больного. Небольшое количество крови набирают в стеклянные сосуды с взвешиванием, которые затем взвешивают, высушивают при температуре 65-70° С в течение 24 часов и затем снова взвешивают. Полученные таким образом показатели для высушенного вещества имеют определенное независимое значение, поскольку они не совсем совпадают с показателями удельного веса, количества гемоглобина или числа форменных элементов. Нормальные значения составляют для мужчин 21,26%, для женщин 19,8%.

Еще одной процедурой для получения косвенных данных о количестве гемоглобина является определение объема кровяных телец в 100 частях общей крови. Для этой оценки желателен метод, позволяющий отделять тельца от плазмы крови, насколько это возможно, в неизменном виде. Более старые методы не удовлетворяют этому требованию, поскольку они рекомендуют либо дефибрирование крови (что совершенно невозможно при тех количествах крови, которые обычно доступны клинически), либо поддержание ее в жидком состоянии путем добавления оксалата натрия или других веществ, предотвращающих свертывание. Разделение двух составляющих может быть произведено путем простого отстаивания крови или с помощью центробежной машины, специально сконструированной для крови Бликсом-Хедином и Гертнером ("Гематокрит").

Для этих методов используются различные разбавляющие жидкости, такие как физиологический раствор, 2,5% бихромата калия и многие другие. Согласно Х. Кеппе, они не безразличны к объему красных кровяных телец; и раствор, который не влияет на клетки, должен быть предварительно определен для каждого образца крови. По этой причине следует обратить внимание на методику М. Герца, в которой предотвращается свертывание крови в пипетке за счет придания стенкам абсолютно гладких свойств путем нанесения рыбьего жира. Кеппе немного изменил этот метод; он наполняет свою пипетку ручной работы, очень тщательно очищенную, маслом кедрового дерева и всасывает кровь, вытекающую из укола пальца, в наполненную пипетку. Кровь вытесняет жир, и поскольку она соприкасается только с идеально гладкими поверхностями, она остается жидкой. С помощью центробежной машины, которую он сконструировал как очень удобную разновидность, масло как более легкое вещество полностью удаляется из крови; и плазма также отделяется от кровяных телец. Затем видны три четко очерченных слоя: слой масла сверху, слой плазмы и слой красных кровяных телец. По мере калибровки прибора можно считывать соотношение между объемами плазмы и кровяных телец. Никаких микроскопических изменений в кровяных тельцах не наблюдается.

Хотя эта процедура кажется очень сложной в исполнении, тем не менее, это единственная процедура, при которой клиническая патология действительно прогрессирует. Результаты Кюпре — пока еще не очень многочисленные — показывают, что общий объем красных кровяных телец составляет 51,1-54,8%, в среднем 52,6%.

М. и Л. Блайбтрой попытались косвенно установить связь объема кровяных телец с объемом плазмы. Изготавливаются смеси крови с физиологическим раствором в различных пропорциях, в каждой из которых оценивается количество азота в жидкости, оставшееся после оседания кровяных телец. С помощью полученных таким образом величин они математически рассчитывают объем сыворотки и кровяных телец соответственно. Помимо того факта, что здесь также используется разведение солевым раствором, этот метод слишком сложен и требует слишком большого количества крови для клинических целей. Т. Пфайффер пытался внедрить

его клинически в подходящих случаях, но пока не преуспел в получении определенных результатов. Однако то, что соотношение между относительным объемом красных кровяных телец и количеством гемоглобина ни в коем случае не является постоянным, хорошо демонстрируют состояния (например, острые анемии), при которых происходит "острое набухание" отдельных красных дисков (М. Герц), но без соответствующего увеличения гемоглобина. Тот же вывод следует из недавних наблюдений В. Лимбека, что при катаральной желтухе происходит значительное увеличение объема красных кровяных телец под влиянием солей желчных кислот.

Как мы уже несколько раз подчеркивали, количество гемоглобина является наиболее важным показателем тяжести анемического состояния. Те методы, которые ни прямо, ни косвенно не дают представления о количестве гемоглобина, представляют интерес лишь настолько, насколько они, возможно, позволяют прояснить особый патогенез заболеваний крови в конкретных случаях. К ним относится оценка щелочности крови, которая, несмотря на длительные наблюдения, еще не приобрела значения в патологии крови.

Величина, на которую, возможно, клиницисты обратят больше внимания, чем до сих пор, - это скорость свертывания крови, сравнительные результаты для которой можно получить с помощью удобного прибора Райта, "Коагулометра". При определенных состояниях, особенно при острых экзантемах, и при различных формах геморрагического диатеза, время свертывания крови заметно увеличивается или, действительно, свертывание крови может оставаться приостановленным. Иногда может наблюдаться отчетливое ускорение свертываемости крови по сравнению с нормой. Райт также установил в своих превосходных исследованиях, что на время свертывания крови могут влиять лекарства: хлорид кальция, повышение содержания углекислоты, лимонная кислота, алкоголь и учащенное дыхание снижают свертываемость крови.

В последнее время Хайем неоднократно обращал внимание на состояние, которое, вероятно, тесно связано со свертываемостью крови. Хотя коагуляция уже началась, отделение сыворотки от сгустка происходит очень незначительно или не происходит вовсе. Хайем утверждает, что он находил такую кровь при геморрагической пурпуре, пернициозной протопатической анемии, малярийной кахексии и некоторых инфекционных заболеваниях.

Для таких наблюдений необходимы большие объемы крови, которые клинически доступны нечасто. Необходимо соблюдать определенные меры предосторожности, как это было установлено при приготовлении дифтерийной сыворотки, чтобы выход сыворотки был как можно более высоким. Среди них то, что кровь должна поступать в продолговатые сосуды, которые должны быть особенно тщательно очищены и очищены от всех следов жира. Если тромб не втягивается самопроизвольно, его необходимо удалить со стенок стакана с помощью плоского инструмента, такого как нож для разрезания бумаги, не повредив его. Если на холоде тромб не образуется, то, возможно, это произойдет при повышении температуры крови.

Однако, несмотря на все ухищрения и всю осторожность, кое-где при патологических условиях невозможно получить даже след сыворотки из значительного количества крови. Например, у лошади, которая была иммунизирована против дифтерии и до этого давала необычайно большое количество сыворотки, Эрлих смог получить от 22 кг. содержание сыворотки крови составляло едва ли 100 куб. см, когда животному пустили кровь из-за столбнячной инфекции.

Возможно, при заболеваниях крови этим состояниям следует отводить большую роль. Хайем уже объясняет неполное производство сыворотки, чтобы отличить протопатическую пернициозную анемию от других тяжелых анемических состояний. Плохой прогноз также может быть сделан, когда, например, при кашле наблюдается это явление.

Все еще остается упомянуть несколько методов, которые проверяют устойчивость красных кровяных телец к внешним повреждениям различного рода.

Ландуа, Гамбургер и В. Лимбек устанавливают, например, степень концентрации солевого раствора, в котором сохраняются эритроциты ("изотоническая концентрация", Гамбургер) и те, которые вызывают выход гемоглобина из стромы. Эритроциты тем более устойчивы, чем слабее концентрация, которая оставляет их неповрежденными.

Лейкер проверяет красные кровяные тельца на предмет их устойчивости к электрическому разряду из лейденской банки и измеряет это по количеству разрядов, до которых рассматриваемая кровь остается неповрежденной.

Эти методы пока мало что дали для клинического наблюдения. Достоверно известно лишь то, что при определенных заболеваниях: анемии, гемоглобинурии и после многих интоксикаций резистентность, измеренная вышеуказанными методами, значительно снижается.

СНОСКИ:

[1] Для оценки количества белых кровяных телец относительно красных и различных видов относительно друг друга смотрите раздел, посвященный морфологии.

[2] В методе Роя используются смеси глицерина и воды. С помощью изогнутой пипетки капля крови попадает в жидкость и наблюдается ее немедленное движение. Лазарус Барлоу модифицировал этот метод. Он использует смеси смолы и воды, и вместо нескольких пробирок использует только одну; в нее вводятся смеси, те, что имеют более высокий удельный вес, естественно, находятся на дне. Чередующиеся слои окрашены и остаются различимыми в течение нескольких часов.

[3] В условиях экспериментально вызванного шока удельный вес общей крови увеличивается, однако удельный вес плазмы уменьшается (Рой и Коббетт).

МОРФОЛОГИЯ КРОВИ.

А. МЕТОДЫ РАССЛЕДОВАНИЯ.

Беглый взгляд на историю микроскопии крови показывает, что она делится на два периода. В первом, который особенно выделяется работами Вирхова и Макса Шульце, было быстро накоплено некоторое количество положительных знаний и были распознаны различные формы

анемии. Но вскоре после этого последовал застой, длившийся несколько десятилетий, причина которого заключалась в том обстоятельстве, что наблюдатели ограничивались изучением свежей крови. То, что на самом деле можно было увидеть с помощью этого простого метода, эти выдающиеся наблюдатели быстро исчерпали. О том, что эти методы были неадекватны, лучше всего свидетельствует история лейкоцитоза, который после прецедента Вирхова обычно связывали с повышенной продукцией лимфатических желез; и далее, несовершенное различие между лейкоцитозом и зарождающейся лейкемией, которое проводилось почти исключительно на основе чисто числовых оценок. Только после того, как Эрлих представил новые методы исследования с помощью окрашенных сухих препаратов, гистология крови получила импульс для своего второго периода.

Мы обязаны им точным различием между несколькими видами белых кровяных телец, рациональным определением лейкемии, полинуклеарного лейкоцитоза и знанием проявлений дегенерации и регенерации красных кровяных телец, а также их дегенерации в условиях гемоглобиноза. Таким образом, при микроскопии крови происходит тот же процесс, который мы наблюдаем в других разделах нормальной и патологической гистологии: прогресс в методике приводит к значительному прогрессу в знаниях. Поэтому малопонятно, что автор, совсем недавно, рекомендует вернуться к старым методам и решительно заявляет, что ему удалось поставить диагноз во всех случаях с помощью исследования свежей крови. В настоящее время, после того как наиболее важные моменты были прояснены с помощью новых методов, в подавляющем большинстве случаев это не является удивительным достижением. Как известно опытным специалистам, в любом сложном случае (например, при раннем выявлении злокачественной лимфомы, некоторых редких формах анемии и т.д.) сухой окрашенный препарат незаменим. Целью исследования крови, безусловно, является не постановка быстрого диагноза, а точное изучение отдельных деталей картины крови. Сегодня мы можем только придерживаться точки зрения, что все, что можно увидеть в свежих образцах - за исключением совершенно незначительного образования руло и амебоидных движений — можно увидеть одинаково хорошо и даже намного лучше в окрашенном препарате; и что есть несколько важных деталей, которые становятся видимыми только в последнем, и никогда во влажных препаратах.

Что касается чисто технической стороны вопроса, то исследование окрашенных сухих образцов гораздо удобнее, чем свежих. Поскольку это делает нас совершенно независимыми от времени и места, мы можем хранить засохшую кровь с небольшими предосторожностями в течение нескольких месяцев, прежде чем приступить к дальнейшей микроскопической обработке; исследование препарата может длиться столько, сколько потребуется, и может быть повторено в любое время. Напротив, исследование влажного препарата возможно только у постели больного и должно быть проведено в течение столь короткого времени из-за изменчивости крови, свертываемости, разрушения белых кровяных телец и так далее, что тщательное исследование невозможно. Кроме того, подготовка и окрашивание образцов высушенной крови является одним из самых простых и удобных методов клинической гистологии. В интересах его более широкого распространения будет оправдано описать его более подробно.

Мы также должны упомянуть здесь использование сухого препарата для оценки важного соотношения между количеством красных и белых кровяных телец, а также относительного количества различных видов белых кровяных телец.

Для этой цели незаменимы безупречные экземпляры, специально регулярно распределяемые. Необходимы квадратные глазные диафрагмы (Эрлиха-Цейсса), которые образуют ряд, так что стороны квадратов равны $1:2:3 \dots :10$, следовательно, поля равны $1:4:9 \dots :100$. Более удобен окуляр, изготовленный Лейцем по указаниям Эрлиха, в котором с помощью удобного устройства можно получить определенные квадратные доли поля. Перечисление производится следующим образом. Сначала подсчитываются белые кровяные тельца в любом желаемом поле с диафрагмой № 10, то есть с площадью 100. Без изменения поля теперь вводится диафрагма 1, которая оставляет свободной только сотую часть этой области, и подсчитываются эритроциты. Затем поле изменяется случайным образом, и количество красных кровяных телец подсчитывается в той части площади, которая составляет сотую часть площади белых кровяных телец. В образце должно быть произведено около 100 таких подсчетов. Затем среднее количество красных кровяных телец умножается на 100 и таким образом устанавливается пропорционально сумме белых кровяных телец. Если белых кровяных телец очень много, так что считать каждое в большом поле зрения неудобно, могут быть взяты меньшие участки окуляра 81, 64, 49 и т.д.

Важная оценка процентного соотношения различных форм лейкоцитов производится простым "типированием" нескольких сотен клеток, подсчет которых для опытного наблюдателя завершается менее чем за четверть часа.

а Подготовка сухого образца.

Для получения безупречных препаратов необходимы покровные листы особого качества. Они не должны быть толще 0,08-0,10 мм, стекло не должно быть хрупким или дефектным, и при такой толщине стекло должно легко поддаваться значительному изгибу, не ломаясь. Любая неровность на накладке делает ее непригодной для наших целей. Стаканы необходимо предварительно особенно тщательно вымыть и удалить весь жир. Как правило, достаточно оставить пластинки в эфире примерно на полчаса, не покрывая друг друга. Затем каждую, еще влажную от эфира, протирают мягкой, а не грубой льняной тряпкой или папиросной бумагой. Теперь заготовки опускают на несколько минут в спирт, высушивают тем же способом, что и эфир, и хранят готовыми к использованию в пыленепроницаемом часовом стекле. Принимая во внимание, что эти покровные листы вырезаются не из плоского куска, а с поверхности сферы, очевидно, что только при использовании подготовленных таким образом стаканов можно ожидать образования капиллярного пространства между двумя из них, в котором кровь легко распространяется. Ибо при малейшей неровности или хрупкости стекла невозможно, чтобы одно соответствовало каждому изгибу другого. И только тогда накладки можно оторвать одна от другой, не применяя силу, которая их ломает.

Во избежание свежего загрязнения покровных накладок и, прежде всего, контакта крови с влагой, стекающей с пальца, защитное стекло удерживается пинцетом [4] для получения крови. Для крепления под покровным стеклом мы рекомендуем использовать зажимные щипцы *a* с широкими гладкими лезвиями; концы можно прикрыть кожей или промокательной бумагой на расстоянии примерно 1/2 дюйма. Для другого покровного стекла используются очень легкие пружинящие щипцы *b* с гладкими лезвиями, острыми на концах, с помощью которых покровное стекло можно легко поднять с плоской поверхности. Теперь нижняя накладка закреплена одним краем зажимных щипцов и удерживается наготове в левой руке. Правая рука прикладывает верхнее стекло с помощью пинцета *b* к капле крови, вытекающей из прокола, и забирает ее, не

прикасаясь к самому пальцу. Затем пинцет *b* быстро подносят к *a*, и полоску с маленькой каплей крови дают слегка упасть на другую. В стеклах надлежащего качества капля самопроизвольно распределяется по совершенно правильному капиллярному слою. Взявшись двумя пальцами правой руки за край верхнего стекла, теперь его осторожно вытягивают из нижнего, которое остается зафиксированным в зажиме, не нажимая и не приподнимая. Часто только один, нижний, покрывает обычный слой, но иногда доступны для изучения оба. Во время сушки на воздухе, которая обычно завершается за 10-30 секунд, препараты должны быть естественным образом защищены от попадания влаги (например, изо рта пациента).

Площадь покрываемой поверхности зависит от размера капли, чем меньше последняя, тем меньше поверхность, на которую она должна быть нанесена. Крупные капли совершенно бесполезны, так как при них одно покровное стекло наплывает на другое, вместо того чтобы прилипнуть к нему.

Хотя из-за письменного описания этих манипуляций метод кажется довольно сложным, все же требуется совсем немного практики, чтобы легко и уверенно овладеть им. Мы сочли необходимым подробно описать этот метод, поскольку в поле нашего зрения так часто попадают препараты, которые, хотя и сделаны учеными, проводящими гематологические исследования, могут быть описаны только как технически совершенно неадекватные.

Полученные таким образом образцы после их полной сушки на воздухе следует хранить между слоями фильтровальной бумаги в хорошо закрытых емкостях до дальнейшей обработки. В важных случаях, препараты которых желательно хранить в течение значительного времени, некоторые образцы следует защитить от атмосферных воздействий, покрыв их слоем парафина. Перед дальнейшими действиями парафин необходимо удалить толуолом. Препараты, естественно, следует хранить в темноте.

β. Фиксация сухого образца.

Все доступные методы окрашивания крови требуют фиксации белков крови. Общая формула не может быть дана, поскольку интенсивность фиксации должна регулироваться в соответствии с видом выбранного окрашивания. Относительно небольшой степени отверждения достаточно для окрашивания в простых водных растворах, например, в трехкислотной жидкости, и может быть достигнуто кратковременным и не слишком интенсивным действием нескольких реагентов. Однако для других методов, в которых используются сильнокислые или щелочные растворы, необходимо гораздо более прочное закрепление конструкции. Но и здесь необходимо остерегаться как избытка, так и недостаточности. С несколькими используемыми окрашивающими жидкостями легко подобрать оптимальную для каждой из них.

Используются следующие средства фиксации.

1. Сухое тепло.

Используется простая медная пластина на подставке, под одним концом которой горит пламя Бунзена. Через некоторое время достигается определенное постоянство температуры пластины, та часть, которая ближе всего к пламени, самая горячая, та, что дальше, - более холодная. Капая на нее воду, толуол, ксилол и т.д., можно довольно легко определить ту точку пластины, в которой достигнута температура кипения конкретной жидкости.

Гораздо удобнее аппарат Виктора Мейера, используемый химиками. Он состоит из модифицированного для наших целей медного котла с крышей из тонкой медной пластины, перфорированной для открытия паровой трубки. Небольшому количеству толуола дают закипеть в котле в течение нескольких минут, и вскоре температура медной пластины достигает 107-110°С.

Для обычных окрашивающих реагентов (в водянистых жидкостях) достаточно поместить высушенный на воздухе препарат при температуре около 110 °С на полторы-две минуты. Для смесей для дифференциального окрашивания, например смеси эозин-аурантия-нигрозин, необходимо время в два часа или использовать более высокие температуры.

2. Химические средства.

а. Для получения хорошего трехкислотного окрашивания препараты, согласно Никифорову, можно затвердевать в смеси абсолютного спирта и эфира в равных частях в течение двух часов. Однако красота образцов, зафиксированных нагревом, этим методом достигается не в полной мере.

б. Абсолютный спирт фиксирует высушенные образцы в течение пяти минут в достаточной степени, чтобы впоследствии окрасить их жидкостью Чензинского или раствором гематоксилин-эозина. Во многих случаях, особенно когда требуется быстрое исследование, полезно прокипятить высушенный препарат в пробирке в абсолютном спирте в течение одной минуты.

с. Формалин в 1% спиртовом растворе впервые был использован Бенарио для фиксации препаратов крови. Фиксация завершается через одну минуту, и можно продемонстрировать грануляции. Бенарио рекомендует этот метод фиксации, особенно для окрашивания гематоксилином-эозином.

Эти методы описаны как наиболее подходящие для исследования крови в целом. Для специальных целей, например, демонстрации митозов, тромбоцитов крови и т.д., с пользой могут быть использованы другие отверждающие реагенты: сублимат, осминовая кислота, жидкость Флемминга и т.д.

γ. Окрашивание сухого образца.

Методы окрашивания могут быть классифицированы в соответствии с целью, для которой они адаптированы.

Сначала мы используем те, которые подходят для простого общего просмотра. Для этого достаточно использовать такие растворы, как для окрашивания гемоглобина и ядер одновременно. (Гематоксилин-эозин, гематоксилин-оранжевый).

Иногда желательно окрашивание, которое выявляет только, но характерным образом, особый вид клеток, например, эозинофилы, тучные клетки или бактерии. Однократное окрашивание достигается по принципу максимального обесцвечивания. (Ср. Э. Вестфаль.)

Наконец, у нас есть паноптическое окрашивание, то есть методами, которые выявляют как можно более характерное количество элементов. Хотя при работе с этими пятнами мы должны использовать большое увеличение, это компенсируется знанием состояния крови, которого

нельзя достичь никаким другим способом. Двойного окрашивания, как правило, недостаточно, и используются по крайней мере три разных красителя.

Раньше для этой цели использовалось последовательное окрашивание. Но каждый, кто пользовался этим методом, знает, как трудно добиться постоянных результатов, как бы тщательно ни подбирали концентрацию и время действия красителя.

Одновременное окрашивание дает несомненные и важные преимущества. Поскольку существует много неясностей относительно принципа, на котором он основан, мы можем здесь вкратце объяснить теорию одновременного окрашивания.

Начнем с самого простого примера: использования пикрокармина, смеси нейтрального кармина аммония и пикрата аммония. В ткани, богатой протоплазмой, только кармин окрашивается диффузно, хотя ядра четко выделяются. Но если мы добавим столь же концентрированный раствор пикрата аммония, окрашивание приобретет необычайную четкость, поскольку теперь одни части окрашены в чисто желтый цвет, другие - в чисто красный. Наиболее известным примером является окрашивание мышц пикрокармином, при котором мышечное вещество кажется чисто желтым, а ядра - чисто красными. Если, однако, вместо пикрата аммония мы добавим другой нитрокраситель, который содержит больше нитрогрупп, чем пикриновая кислота, например, аммонийную соль гекса-нитродифениламина, карминовое окрашивание полностью исчезнет, все части окрашиваются в чистый цвет аурантии. Объяснение этого явления очевидно. Миозин обладает большим сродством к пикрату аммония, чем к соли кармина, и, следовательно, в смеси этих двух веществ соединяется с желтым красителем. Благодаря этой комбинации в настоящее время невозможно химически зафиксировать даже кармин. Кроме того, ядра обладают большим сродством к кармину и, следовательно, окрашиваются в чистый красный цвет в этом процессе. Если, однако, в раствор кармина добавлять нитрокраски, которые обладают сродством ко всем тканям, а также к ядрам, сфера действия кармина становится все меньше и, наконец, при добавлении самого мощного нитротела, гексанитросоединения, полностью исчезает. Соединительная ткань и костное вещество, однако, ведут себя по-разному с пикрокарминовой смесью, поскольку здесь диффузное окрашивание зависит исключительно от концентрации кармина и совершенно не зависит от добавления химического противоядия. Это окрашивание может быть ограничено только разбавлением, но не добавлением противоположных красителей. Мы должны рассматривать последний вид окрашивания тканей не как химическую комбинацию, а как механическое притяжение пятна к части ткани. Мы можем также сказать: химические красители следует распознавать по тому факту, что они реагируют на химические противоядия; механические красители - на физические воздействия; конечно, всегда предполагая, что используются чисто нейтральные растворы и что следует избегать любых добавок, которые изменяют химическое соотношение тканей, таких как щелочи и кислоты, или которые повышают или ограничивают сродство красителя к тканям. Еще одним следствием этой точки зрения является то, что все последовательные двойные окрашивания могут быть эффективно заменены одновременными многократными окрашиваниями, если установлена химическая природа процесса окрашивания. В отличие от этого, при всех двойных окрашиваниях, которые могут быть получены только путем последовательного окрашивания, учитываются механические факторы.

При окрашивании образца сухой крови используются чисто химические процессы окрашивания, и поэтому полихроматическое комбинированное окрашивание возможно во всех случаях.

Для анализа крови возможны следующие комбинации:

1. Комбинированное окрашивание кислотными красителями. Наиболее известным примером является смесь эозина, ауранции и нигрозина, в которой гемоглобин приобретает оранжевый цвет, ядра - черный, а ацидофильные грануляции - красный оттенок.
2. Смеси основных красителей. Можно сразу приготовить смеси, состоящие из двух основных красителей. В качестве особенно подходящих мы должны упомянуть фуксин, метиловый зеленый, метиловый фиолетовый, метиленовый синий. С другой стороны, смеси трех оснований довольно сложны в приготовлении, и необходимо точно соблюдать количественное соотношение компонентов. Для таких смесей можно использовать фуксин, бисмарк коричневый, хром зеленый.
3. Нейтральные смеси. Они играли важную роль в общей гистологии с тех пор, как Эрлих впервые ввел их в гистологию крови, и до наших дней; и заслуживают прежде всего всестороннего рассмотрения.

Нейтральное окрашивание основано на том факте, что почти все основные красители (*т.е.* Соли оснований красителей, например, розанилин ацетат) образуют комбинации с кислотными красителями (*т.е.* соли кислот красителей, например, пикрат аммония), которые следует рассматривать как нейтральные красители, такие как розанилин пикрат. Их применение сопряжено со значительными трудностями, поскольку они очень плохо растворяются в воде. Их практическое применение впервые стало возможным после того, как Эрлих установил, что определенные серии нейтральных красителей легко растворимы в избытке кислотного красителя, и поэтому стало возможным приготовление растворов требуемой крепости, которые легко выдерживаются. Среди основных красителей, которые подходят для этой цели, особенно те, которые содержат аммонийную группу, особенно метиловый зеленый, метиленовый синий, аметистово-фиолетовый[5] (тетраэтилсафранинхлорид), а также в определенной степени пиронин и родамин. В отличие от них, представители трифенилметанового ряда, такие как фуксин, метиловый фиолетовый, бисмарковый коричневый, фосфин, индазин, в целом менее подходят для этой цели, за исключением уже упомянутого метилового зеленого. Кислотные красители, специально подходящие для получения растворимых нейтральных пятен, представляют собой легкорастворимые соли полисульфокислот. Соли карбонильных кислот и другие кислотные фенольные красители мало подходят, и меньше всего нитрокрасители. Среди кислотных красителей серии следует особо отметить те, которые можно использовать для приготовления нейтральных смесей: оранжевый г., кислотный фуксин, нарцин (легкорастворимый желтый краситель, натриевая соль сульфаниловой кислоты—гидразо-β-нафтол-сульфокислота).

Если дать раствору метилового зеленого капля за каплей раствориться в растворе кислотного красителя, например orange g., то сначала образуется крупный осадок, который полностью растворяется при дальнейшем добавлении апельсина. Оранжевого цвета следует добавлять не больше, чем необходимо для полного растворения. Это тип простой нейтральной окрашивающей жидкости. Химически вышеупомянутый пример может быть таким образом

объяснен; в этой смеси все три основные группы метилзеленого соединены с кислотным красителем, так что мы получили трехкислотное соединение метилзеленого.

Простые нейтральные смеси, имеющие один общий компонент, можно сразу же комбинировать друг с другом. Это очень важно для тройного окрашивания, которое может быть достигнуто только путем смешивания двух простых нейтральных смесей, каждая из которых состоит из двух компонентов. Не нужно опасаться химического разложения. Таким образом, мы получаем смеси, содержащие три и более цвета. Теоретически существуют две возможности для таких комбинаций:

1. Окрашивающие смеси из 1 кислотного и 2 основных красителей,

например, оранжево—аметистово—метиловый зеленый;

нарцин—пиронин—метиловый зеленый;

нарцин—пиронин—метиленовый синий.

2. Окрашивающие смеси из 2 кислот и 1 основания, в частности смесь, которая будет подробно описана ниже

оранжевый г.—кислотный фуксин—метиловый зеленый.

Дополнительно нарцин—кислотный фуксин—метиловый зеленый,

и можно упомянуть соответствующие комбинации с метиленовым синим и аметистово-фиолетовым.

Важность этих нейтральных окрашивающих растворов заключается в том, что они выделяют определенные вещества, которые не были бы продемонстрированы отдельными компонентами, и которые мы поэтому называем нейтрофильными.

Элементы, обладающие сродством к основным красителям, такие как ядерные вещества, окрашиваются в этих нейтральных смесях исключительно в цвет основного красителя; ацидофильные элементы - в цвет одного из двух кислотных красителей; в то время как те участки ткани, которые по своему строению обладают равным сродством к кислотным и основным красителям, притягивают нейтральное соединение как таковое и, следовательно, окрашиваются в смешанный цвет.

Смеси эозин-метиленовый синий являются исключительными в том смысле, что с их помощью возможно, по крайней мере, на короткое время, сохранять активные растворы, в которых при избытке основного метиленового синего растворено достаточное количество эозина, чтобы оба вещества вступили в действие. Однако недостатком таких смесей является то, что в них очень легко образуется осадок, который делает приготовление совершенно бесполезным. Эта опасность особенно велика в свежеприготовленных растворах. В растворах, таких как Чензинский, которые могут оставаться активными в течение более длительного времени, он меньше. Следовательно, свежие растворы окрашивают гораздо интенсивнее и разнообразнее, чем старые, и поэтому используются в особых случаях (см. стр. 46). Если окрашивание прошло

успешно, внешний вид очень поучителен. Ядра голубые, гемоглобин красный, грануляции нейтрофилов фиолетовые, ацидофилы чисто красные, грануляции тучных клеток темно-синие, образующие одну из самых красивых микроскопических картин.

Для практических целей, помимо йода и йодо-эозинового раствора, описанных ниже (см. стр. 46), специально используются следующие:

1. Раствор гематоксилина с добавлением эозина или жиров апельсина.

Эозин (крист.)	0,5
Гематоксилина	2,0
спирта абс.	
водный раствор	
Глицерин <i>aa</i>	100,0
Ледяная уксусная кислота	10,0
Квасцов в избытке	

Жидкость должна отстояться в течение нескольких недель. Препараты, растворенные в абсолютном спирте или при кратковременном нагревании, окрашиваются в течение от получаса до двух часов. Гранулы гемоглобина и эозинофилов красные, ядра окрашиваются в цвет гематоксилина. Раствор необходимо очень тщательно смыть.

2. При практическом применении трехкислотной жидкости необходимо соблюдать особую осторожность, поскольку М. Хайденхайн впервые показал, что красители являются химически чистыми[6]. Ранее гранулы, по-видимому базофильные, часто наблюдались в белых кровяных тельцах, особенно в области ядра. Они не были распознаны даже опытными наблюдателями (например, Нойссером) как искусственные, но рассматривались как предварительно сформированные и были описаны как околядерные формы. С тех пор как стали использовать чистые красители, эти явления, значение которых долгое время ставило нас в тупик, видны очень редко.

Сначала готовятся насыщенные водные растворы трех красителей, которые очищаются путем выдерживания в течение значительного времени. Теперь получается следующая смесь:

13-14 °с. Апельсин-г. раствор

6-7°с. Кислый раствор фуксина

15°с. Водный раствор

15°с. Спирт

12,5 °с. Метиловый зеленый

10°с. Спирт

10°с. Глицерин

Эти жидкости отмеряются в указанном выше порядке с помощью одного и того же мерного стакана; и начиная с добавления метилового зеленого, жидкость тщательно встряхивают.

Раствор можно использовать сразу и хранить неограниченное время. Окрашивание образца крови триацидом требует лишь небольшой фиксации, см. стр. 35. Окрашивание завершается максимум через пять минут.

Ядра зеленоватые, красные кровяные тельца оранжевые, ацидофильные грануляции медно-красные, нейтрофильные фиолетовые. Тучные клетки выделяются "негативным окрашиванием" в виде своеобразных ярких, почти белых клеток с ядрами бледно-зеленого цвета.

Трехкислотная окраска очень удобна. Его следует рекомендовать для хорошей общей подготовки; он незаменим во всех случаях, когда речь идет об исследовании грануляций нейтрофильных клеток.

3. Базовое двойное окрашивание. Насыщенный, водянистый раствор метилового зеленого смешивают со спиртовым фуксином.

Окрашивание, требующее лишь небольшой фиксации, завершается за несколько минут и окрашивает ядра в зеленый цвет, красные кровяные тельца в красный, протоплазму лейкоцитов в цвет фуксина. Поэтому он особенно подходит для демонстрационных препаратов лимфолейкоза.

4. Смеси эозина и метилового синего, например жидкость Чензинского:

Концентрированный водный раствор метилового синего 40°с.

1/2% раствор эозина в 70% спирте 20°с.

Водный раствор 40 °с.

Эта жидкость довольно стабильна, но перед использованием ее всегда необходимо фильтровать. Для этого требуется всего лишь пятиминутная фиксация образца в абсолютном спирте. Окрашивание занимает 6-24 часа (в герметичных часовых стеклах) при температуре крови. Ядра и грануляции тучных клеток окрашиваются в темно-синий цвет, малярийные плазмодии - в светло-голубой, эритроциты и гранулы эозинофилов - в мелкий красный.

Этот раствор особенно подходит для исследования ядер, базо- и эозинофильных грануляций, и его предпочитают использовать при анемии крови, а также при лимфолейкозе.

5. 10 у.е. от 1 процента. смешивают водный раствор эозина с 8°с метилалем и 10°с насыщенного водного раствора метилового синего и сразу же используют, см. стр. 41. Время окрашивания 1, максимум 2 минуты. Окрашивание характерно только для препаратов, очень тщательно закрепленных при нагревании. Грануляции тучных клеток окрашены в чистый синий цвет, эозинофилы - в красный, нейтрофилы - в смешанный цвет.

6. Пятно Дженнера состоит из раствора в метиловом спирте осадка, образующегося при добавлении эозина к метиловому синему.

Grubler's	Водорастворимый эозин Грублера, желтый,	1,25% }	он же водянистый
"	лекарственный, метиловый синий,	1% }	растворы.

Осадку дают отстояться 24 часа, а затем сушат при 55°. Затем его доводят до 1/2% метилового спирта (Merck). Готовую к использованию краску можно приобрести у R. Kanthack, 18, Бернерс-стрит, Лондон. Она чрезвычайно чувствительна к кислотам и щелочам. Фиксация осуществляется нагреванием. Время окрашивания 1-4 минуты.

Прежде чем мы перейдем к гистологии крови, можно описать два важных метода, для которых высушенный препарат крови используется непосредственно, без предварительной фиксации: 1. определение содержания гликогена в крови; 2. микроскопический анализ распределения щелочи в крови.

1. Определение содержания гликогена в крови.

Это может быть осуществлено двумя способами. Первоначальная процедура заключалась в помещении препарата в каплю густого очищенного раствора йода и каучука под микроскопом, как это уже было рекомендовано Эрлихом для распознавания гликогена.

Следующий метод еще лучше. Препарат помещают в закрытый сосуд, содержащий кристаллы йода. В течение нескольких минут он приобретает темно-коричневый цвет, а затем помещается в насыщенный раствор левулозы, показатель преломления которого очень высок. Чтобы сохранить эти образцы, они должны быть окружены каким-либо защитным стеклом-цементом.

При использовании более совершенных методов выделяются красные кровяные тельца, окрашенные йодом, без каких-либо морфологических изменений. Белые кровяные тельца окрашены лишь слегка. Напротив, все части, содержащие гликоген, будь то гликоген в белых кровяных тельцах или внеклеточный, характеризуются красивым красно-коричневым цветом. Вторая модификация этого метода особенно рекомендуется из-за сильного очищающего действия левулозного сиропа. При использовании раствора йода и каучука небольшое количество гликогена в клетках может ускользнуть от наблюдения из-за непрозрачности каучука, а иногда и из-за его отдельного окрашивания. По этой причине рекомендуется использовать второй, более деликатный метод при расследовании случаев диабета и других заболеваний[7].

2. Микроскопический анализ распределения щелочи в крови.

Эти методы основаны на процедуре Майлиуса для оценки количества щелочи в стекле. Йод-эозин представляет собой красное соединение, легко растворимое в воде, которое не растворимо в эфире, хлороформе или толуоле. Но свободная окрашенная кислота, которая выпадает в осадок при подкислении растворов соли, очень плохо растворима в воде. Напротив, он очень легко растворим в органических растворителях, так что при встряхивании полностью переходит в эфирный раствор, который становится желтым. Если этому раствору дать упасть на стекло, на котором в результате разложения образовались отложения щелочи, они приобретают мелкий красный цвет в результате образования соли глубокого окрашивания.

При нанесении на кровь, конечно, сосуды, используемые для окрашивания, а также защитные стекла должны быть очищены от всех прилипших следов щелочи с помощью кислот. Сухой образец сразу после его приготовления помещают в стеклянный сосуд, содержащий хлороформ или хлороформно-толуольный раствор свободного йод-эозина. За короткое время она становится темно-красной. Затем его быстро переносят в другой сосуд, содержащий чистый хлороформ, который еще раз меняют, и препарат, еще влажный от хлороформа, затем

помещают в канадский бальзам. В таких препаратах морфологические элементы полностью сохраняют свою форму. Плазма имеет отчетливый красный цвет, в то время как эритроциты не приобрели окраски. Протоплазма белых кровяных телец красного цвета, ядра выглядят как пробелы, потому что не окрашены (отрицательное ядерное окрашивание). Распавшиеся кровяные тельца и образующийся фибрин оставляют интенсивное красное пятно. Эти пятна особенно поучительны и демонстрируют многие детали, которые не видны при других методах. Изучение этих препаратов действительно имеет высочайшую ценность, поскольку они позволяют наиболее достоверно выявлять результаты манипуляций с сухим препаратом и каждую производственную ошибку и, таким образом, обеспечивают своего рода автоматический контроль. Научная ценность этого метода заключается в том, что он проливает свет на распределение щелочи в отдельных элементах крови. По-видимому, свободная щелочь, вступающая в реакцию с йод-эозином, отсутствует в ядрах; следовательно, они должны иметь нейтральную или кислую реакцию. Напротив, протоплазма лейкоцитов всегда щелочная, а наибольшее количество щелочи удерживается протоплазмой лимфоцитов. В этой связи мы обращаем особое внимание на сильную щелочность тромбоцитов крови.

СНОСКИ:

[4] Кленне и Мюллер, Берлин, подготовили их по указанию Эрлиха.

[5] Баденская фабрика анилина и соды, Kalle and Co.

[6] По инициативе М. Хайденхайна Берлинская компания по производству анилиновых красителей приготовила три красителя в кристаллической форме.

[7] Его также можно использовать для распознавания гликогена в выделениях. Например, гонорейный гной всегда свидетельствует о значительной реакции клеток гноя на гликоген. Более того, он обнаруживается в клетках, происходящих из опухолей, независимо от того, присутствуют ли они в экссудатах или получены путем соскабливания.

Б. НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ГИСТОЛОГИЯ КРОВИ.

В удовлетворительно подготовленных сухих образцах красные кровяные тельца сохраняют свой естественный размер и форму, и их двояковыпуклость хорошо видна. Они имеют отчетливую круглую однородную форму, диаметром около 7,5 мкм. Наиболее интенсивно окрашены в широком периферийном слое и наиболее тускло в центре, соответствующем их углублению. При всех упомянутых выше окрашиваниях строма совершенно неокрашена, и пятно привлекает исключительно гемоглобин, так что для опытного наблюдателя глубина окрашивания дает определенное представление о гемоглобиновом эквиваленте каждой клетки, причем более точное, чем естественный цвет гемоглобина в свежем образце. Тельца, бедные гемоглобином, легко распознать по их более слабому окрашиванию, особенно по еще большей яркости центральной зоны. Когда они несколько более выражены, они представляют собой явления, которые из-за изолированного окрашивания периферии Литтен удачно назвал "пессарийными"

формами. Слабое окрашивание эритроцитов не может быть объяснено, как предполагает Э. Гравиц, уменьшенным сродством гемоглобина к красителю. Качественных изменений такого рода гемоглобина, выражающихся в измененном отношении к красителям, не происходит даже в анемичной крови. Если в последнем случае кровяные диски окрашиваются менее интенсивно, это происходит исключительно из-за меньшего количества гемоглобина.

Снижение содержания гемоглобина может быть показано таким образом при любых анемических состояниях, особенно в постгеморрагических, вторичных и хлоротических случаях. Напротив, как впервые заметил Лааш, при пернициозных анемиях гемоглобиновый эквивалент отдельных дисков повышен.

Чтобы правильно оценить патологические состояния, всегда следует иметь в виду, что в нормальной крови отдельные красные кровяные тельца ни в коем случае не имеют одинакового значения. Постепенно некоторые клетки расходуются и заменяются новыми. Каждая капля крови содержит, бок о бок, самые различные стадии жизни полностью сформированных эритроцитов. По этой причине воздействия, которые воздействуют на кровь — при условии, что их интенсивность не превышает определенной степени, — не могут одинаково влиять на все красные тельца. Наименее устойчивые элементы, то есть самые старые, поддадутся воздействию воздействий, к которым приспособливаются другие, более энергичные клетки.

К влияниям этой умеренной степени, без сомнения, относится анемический состав крови как таковой, влияние которого в этом направлении лучше всего исследовать в случаях постгеморрагической анемии.

При любых анемических состояниях мы наблюдаем характерные изменения в кровеносных сосудах.

А. Анемическая или полихроматофильная дегенерация.

Это изменение в красных кровяных тельцах, впервые описанное Эрлихом, которому позже Габричевский дал второе название, можно распознать только в окрашенных препаратах. Красные кровяные диски, которые при нормальных обстоятельствах окрашиваются в цвет чистого гемоглобина, теперь приобретают смешанный цвет. Например, эритроциты чисто красного цвета в препаратах нормальной крови, окрашенных смесью гематоксилина и эозина. Но в препаратах крови при хромовой анемии, окрашенных тем же раствором, в котором, возможно, присутствуют все стадии рассматриваемой дегенерации, видны красные диски со слабым оттенком фиолетового; другие - голубовато-красные; и в конце ряда формы, окрашенные в довольно интенсивный синий цвет, в котором едва можно разглядеть следы красного и которые по их своеобразной зазубренной периферии, очевидно, следует рассматривать как отмирающие элементы.

Эрлих выдвинул теорию, что такое замечательное отношение к красителям указывает на постепенную гибель красных кровяных телец, то есть старых форм, что приводит к коагуляционному некрозу дископлазмы. Последний поглощает, как это имеет место при коагуляционном некрозе, белки крови и приобретает, таким образом, способность соединяться с ядерными пятнами. В то же время дископлазма теряет способность удерживать гемоглобин и отдает его плазме крови во все возрастающем количестве по мере продолжения изменения.

Следовательно, диск продолжает терять способность к специфическому окрашиванию гемоглобином.

Против этих взглядов были выдвинуты возражения со многих сторон, особенно со стороны Габричевского, а впоследствии со стороны Асканази, Дунина и других. Говорят, что полихроматофильные диски не являются отмирающими формами, а, наоборот, представляют собой молодых особей. То обстоятельство, что при определенных анемиях ранние стадии образования ядер красных кровяных телец по-разному полихромны, подтверждало это мнение.

Ввиду большого теоретического значения, которое придается этому предмету, здесь могут быть кратко приведены основания рассматривать это изменение как дегенеративное.

1. Появление эритроцитов, проявляющих полихроматофилию в высшей степени. По зазубринам на их краях они кажутся глазам, опытным в оценке морфологических условий, находящимися почти в стадии распада и в виде хорошо выраженных форм дегенерации.
2. Тот факт, что в результате экспериментов на животных, например, при истощении, может быть вызвано их появление в большом количестве в крови. То есть именно в условиях, когда меньше всего может быть речи о свежем производстве красных кровяных телец.
3. Клинический опыт показывает, что при острой потере крови у человека эти аномалии окрашивания могут наблюдаться во многих клетках в течение столь короткого времени, как первые 24 часа. Хотя в наших наблюдениях, которые на данный момент очень многочисленны, охватывают несколько сотен случаев и проводятся с особой тщательностью, за этот промежуток времени у человека не было обнаружено красных кровяных телец с ядрами[8].
4. Полихроматофильную дегенерацию часто можно наблюдать в эритроцитах с ядрами, особенно в мегалобластах. Этот факт может быть настолько легко установлен, что он вряд ли может ускользнуть от внимания даже неопытного наблюдателя, и он был достаточно хорошо знаком Эрлиху, который первым обратил внимание на эти условия. Тот факт, что нормобласты, которые типичны для нормальной регенерации, как правило, свободны от полихроматофильной дегенерации, дал ключ к интерпретации этого внешнего вида. И аналогично для зародышеобразующих красных кровяных телец низших животных. Асканази утверждает, что эритроциты с ядрами в костном мозге, которые ему удалось исследовать в случае эмпиемы, сразу после резекции ребер демонстрируют полную полихроматофилию. Возможно, это зависит от особенностей конкретного случая или от неопределенности метода окрашивания: окрашивание эозином-метиленовым синим, которое для этой цели очень ненадежно, поскольку легко происходит небольшое переокрашивание в синий цвет. (Мы настоятельно рекомендуем использовать раствор трикислоты или смесь гематоксилин-эозина для изучения анемических дегенераций.)

После того, что было приведено, мы придерживаемся мнения, согласного с недавней работой Паппенгейма и Маральяно, что появление полихроматофилии является признаком дегенерации. Чтобы объяснить присутствие эритробластов, претерпевших эти изменения, мы должны предположить, что при серьезных нарушениях жизнедеятельности крови эти элементы не вырабатываются обычным образом, а с самого начала подвергаются болезненным изменениям. Аналогии из общей патологии напрашиваются сами собой в достаточном количестве.

В. Второе изменение, которое мы обнаруживаем в красных кровяных тельцах при анемии, - это пойкилоцитоз.

Этим названием обозначается изменение состава крови, при котором наряду с нормальными красными кровяными тельцами в большем или меньшем количестве обнаруживаются более крупные, более мелкие и мельчайшие красные элементы. Чрезмерно крупные клетки обнаруживаются при пернициозной анемии, как впервые заметил Лааш и как впоследствии было в целом подтверждено. Напротив, при всех других тяжелых или умеренных анемических состояниях красные тельца демонстрируют уменьшение объема и количества гемоглобина в них. Это противоречие, о котором Лааш впервые упомянул, но не смог объяснить, нашло удовлетворительное решение в исследованиях Эрлиха о ядродержащих предшественниках миелоцитов и нормоцитов (см. Ниже).

Картина крови при анемиях еще более усложняется тем, что миниатюрные клетки не сохраняют своей нормальной формы, а принимают хорошо известные неправильные формы: грушевидные, баллонные, блюдцеобразные, напоминающие каноз. Тем не менее, в хороших сухих препаратах самые мелкие формы обычно все еще имеют центральное углубление. Так называемые "микроциты" составляют исключение из этого утверждения. Это небольшие круглые формы, которым на заре микроскопического исследования крови придавалось особое значение при тяжелых анемиях. Однако они представляют собой не что иное, как сокращающиеся формы пойкилоцитов, как зубчатые - нормальных тельцов. Следовательно, микроциты лишь изредка обнаруживаются в высушенных образцах, в то время как во влажных препаратах их легко увидеть через некоторое время. Также важно знать, что в свежей крови пойкилоциты демонстрируют определенные движения, которые уже привели к ошибкам во многих отношениях. Таким образом, одно время пойкилоциты считались причиной малярии. Совсем недавно Клебс, Перлз считали, что несколько более крупные размеры являются амбиоцитами и подобными организмами. Соглашаясь с Хайемом, который с самого начала назвал эти формы псевдопаразитами, необходимо предостеречь от приписывания им паразитического характера.

Происхождение пойкилоцитоза, ранее являвшееся предметом многочисленных дискуссий, теперь обычно объясняется по методу Эрлиха. Ибо сам факт, что при тщательном нагревании пойкилоцитоз может быть экспериментально вызван в любой крови, заставляет предположить, что пойкилоциты являются продуктами фрагментации красных кровяных телец ("шистоцитов" Эрлиха). И, соответственно, мельчайшие фрагменты демонстрируют двояковогнутую форму в сухом образце; поскольку они также содержат специфическую протоплазму диска, "которая обладает врожденной тенденцией принимать типичную двояковогнутую форму в состоянии равновесия".

Качественных изменений в протоплазме пойкилоцитов не наблюдается даже при окрашивании; и поэтому можно приписать им полную функциональную мощь и рассматривать их выработку как целенаправленную реакцию на уменьшение количества тельцов. Ибо при разделении более крупного кровяного тельца на ряд гомологичных более мелких дыхательная поверхность значительно увеличивается.

С. Третье морфологическое изменение, которое анемичная кровь может проявлять при более тяжелых степенях заболевания, - это появление красных кровяных телец с ядрами.

Хотя мы не хотим здесь касаться последних вопросов, касающихся происхождения элементов крови, мы должны вкратце указать на современное состояние наших знаний о зародышевых красных тельцах.

Со времен фундаментальной работы Неймана и Бизозеро зародышевые формы были широко признаны молодыми стадиями нормальных красных кровяных телец. Теория Хайема, напротив, упрямо утверждает происхождение эритроцитов из тромбоцитов крови, и ей, за исключением автора и его учеников, в целом было разрешено отказаться.

Эрлих в 1880 году указал на клиническую важность эритроцитов с ядрами, поскольку он продемонстрировал, что при так называемых вторичных анемиях и лейкемии присутствуют эритроциты с ядрами нормального размера, "нормобласты"; при злокачественной анемии присутствуют чрезмерно крупные элементы, "мегалобласты", "гигантобласты". В то же время Эрлих упомянул, что мегалобласты также играют важную роль в эмбриональном кроветворении.

В 1883 году Хайем также предложил аналогичное разделение зародышевых красных кровяных телец на два,

(1) "зародышевые шарики", которые он находил исключительно в эмбриональном состоянии, (2) "зародышевые шарики тайской мойенны", которые, как он обнаружил, неизменно присутствуют на более поздних стадиях эмбриональной жизни и у взрослых особей. Далее, У. Х. Хауэлл (1890) обнаружил в эмбрионах кошек два вида эритроцитов: (1) очень большие, эквивалентные клеткам крови рептилий и амфибий ("тельца-предки"), и (2) обычного размера тельца крови млекопитающих. Аналогичным образом, более поздние авторы, Х. Ф. Мюллер, К. С. Энгель, Паппенгейм и другие, придерживались разделения гематобластов на нормо- и мегалобласты. И в целом признано, что физиологически нормобласты всегда присутствуют в костном мозге взрослых как предшественники безъядерных эритроцитов; однако мегалобласты никогда не обнаруживаются там при нормальных обстоятельствах, а только на эмбриональных стадиях и в первые годы внематочной жизни.

С. Асканази, напротив, высказал мнение, что нормобласты могут возникать из мегалобластов, и тем самым отрицает принципиальное различие между ними. Шауман также считает, что разделение этих двух видов имеет сомнительное основание, поскольку иногда возникает вопрос, являются ли конкретные клетки нормобластами или мегалобластами.

Мы различаем три вида красных кровяных телец с ядрами на основании следующих признаков;

1. Нормобласты. Это красные тельца размером с обычный безъядерный диск, протоплазма которых, как правило, имеет цвет чистого гемоглобина и которые обладают ядром. Иногда может быть 2-4 ядра. Четко очерченное ядро обычно находится в центре, составляет большую часть клетки и, прежде всего, отличается своим интенсивным цветом с ядерными пятнами, который превосходит окраску ядер лейкоцитов и, действительно, всех известных ядер. Это свойство настолько характерно, что свободные ядра, которые иногда встречаются при анемиях

и особенно часто при лейкозах, могут быть распознаны как ядра нормобластов, хотя они окружены только следами гемоглобина или отсутствуют вообще.

2. Мегалобласты. Они в 2-4 раза больше нормальных красных кровяных телец. Их протоплазма, составляющая, безусловно, основную часть тела клетки, очень часто свидетельствует об анемической дегенерации в большей или меньшей степени. Ядро крупнее, чем у нормобластов, но не образует такой значительной доли клетки, как у последних. Оно часто не резко очерчено и имеет округлую форму. Он отличается от ядра нормобласта гораздо более слабым сродством к ядерным пятнам, которые часто могут быть настолько малы, что малоопытные наблюдатели не замечают никакого ядра.

Иногда присутствуют очень крупные клетки только что описанного типа, которые поэтому называются гигантобластами, но которые в других отношениях неотличимы от мегалобластов.

Нельзя отрицать, что часто бывает трудно решить, следует ли рассматривать конкретную клетку как особенно маленький мегалобласт или большой нормобласт. В таких случаях, естественно, следует искать в препарате совершенные формы гематобластов и наличие свободных ядер или мегалоцитов, чтобы получить косвенное заключение относительно рассматриваемых клеток.

3. Микровзрывы. Они иногда присутствуют, *например*, при травматических анемиях, но встречаются очень редко и до сих пор не привлекали особого внимания.

Вопрос о значении нормобластов и мегалобластов привел к оживленным и значительным дискуссиям, частично в пользу, частично против различия между этими двумя формами клеток. Изучив литературу, мы вынуждены отделить мегалобласты от нормобластов, во-первых, из-за их последующей истории и особенностей их ядер, а во-вторых, из-за клинических наблюдений.

а. Судьба ядер. В течение некоторого времени в отношении природы превращения эритроцитов с ядрами в безъядерные существовали две точки зрения, почти диаметрально противоположные. Главный представитель первого, Риндфлейш, учил, что ядро эритробластов покидает клетку, которая, таким образом, становится полноценным эритроцитом, в то время как само ядро с помощью небольшого остатка окружающей его протоплазмы поглощает новый материал из окружающей плазмы, вырабатывает гемоглобин и таким образом становится свежим эритробластом. Согласно второй теории, эритробласты превращаются в безъядерные диски в результате разрушения и растворения ядра внутри тела клетки. ("Кариорексис", "Кариолиз".) Авторами, которые поддерживают эту точку зрения, а также описывают ее как единственный вид образования эритроцитов, являются главным образом Келликер и Э. Нейман.

Риндфлейш пришел к своей теории путем непосредственного наблюдения описанного процесса, происходящего в физиологическом растворе с кровью кормящих морских свинок и искусственными препаратами костного мозга.

Э. Нойманн считает доктрину Риндфлейша несостоятельной, поскольку процесс, который он наблюдал, является главным образом результатом серьезного повреждения крови раствором хлорида натрия и раздражения. Если выбран метод подготовки, который защищает кровь,

насколько это возможно, и позволяет избежать любых химических и физических изменений, выхода ядра, как описано Риндфлейшем, не происходит.

Точка зрения Келликера и Неймана о том, что ядра постепенно распадаются внутри клетки, подтверждается не наблюдением процесса, а тем фактом, что в подходящем материале, например, в толстом костном мозге, крови печени и лейкозной крови, переход от эритроблеста к эритроциту проявляется всеми фазами ядерных метаморфоз. в. Реклингхаузен утверждает, что непосредственно наблюдал растворение ядра внутри клетки в крови кролика, постоянно живущего во влажной камере. Однако мнение Паппенгейма о том, что в данном случае речь идет о процессах, которые Маральяно и Кастеллино описали как искусственный некробиоз, представляется в этой связи заслуживающим рассмотрения.

Точно так же, как в отношении образования эритроцитов взгляды отличаются друг от друга, так же и в отношении "свободных" ядер, которые наблюдаются во многих препаратах. Келликер учил, что эти ядра не совсем свободны, но всегда окружены тонкой каймой протоплазмы. С другой стороны, Риндфлейш рассматривает эти ядра как мигрировавшие из эритробластов или отброшенные ими; а Нейман объясняет их как ранние формы эритробластов. Эрлих был первым, кто попытался достичь компромисса между прямо противоположными взглядами Риндфлейша и Неймана. Он учил, что в производстве красных дисков участвуют оба вида. Из препаратов крови, содержащих множество нормобластов, например, при "переломах крови" (см. стр. 62), можно легко составить непрерывную серию снимков, показывающих, как ядро эритроблеста покидает клетку и, наконец, создает видимость так называемого свободного ядра. Следует особо отметить, что эти рисунки можно найти только в образцах, при приготовлении которых не было оказано какого-либо давления на кровь. Далее, каким бы богатым кровью ни были нормобласты, метаморфозы ядра, описанные Нейманом, практически никогда не наблюдаются. Совершенно иначе обстоит дело с мегалобластами. Среди них можно найти несколько примеров, в которых не видны, по крайней мере, следы разрушения и растворения ядра, и в препарате крови при пернициозной анемии, который не слишком беден для мегалобластов, можно шаг за шагом построить непрерывный ряд от мегалобластов с полным ядром через все стадии кариорексиса и кариолизиса до мегалоцитов, как процесс описан Нейманом^[9].

Из наблюдений Эрлиха следует, что нормобласты становятся нормоцитами в результате экстрезии или эмиграции ядра, мегалобласты становятся мегалоцитами в результате дегенерации ядра внутри клетки.

М. Б. Шмидт, не используя принципиальное различие, сделанное Эрлихом, также заключает из своих исследований срезов костного мозга животных во внematочном периоде, что происходят оба вида образования эритроцитов.

Совсем недавно Паппенгейм, частично совместно с О. Израэлем, провел очень тщательные исследования по этим конкретным вопросам. В качестве объекта для наблюдения он выбрал кровь эмбриональных мышей. Во-первых, он, как и Риндфлейш, смог добиться выхода ядер из клеток путем добавления "физиологического" раствора соли в свежую кровь и придерживается мнения, что выход ядер из эритробластов происходит только искусственно.

В эмбриональной крови превращение в эритроциты происходит исключительно путем разрушения ядер и растворения внутри клетки, будь то мегало- или гигантобласты или клетки размером с нормальное красное кровяное тельце.

Наблюдаемые свободные ядра, появление которых Паппенгейм объясняет предшествующим растворением протоплазмы (плазмолизом), он рассматривает, в противоположность Риндфлейшу и Нейману, не как начало серии развития, а как выжившие остатки дегенерировавших умирающих клеток крови. Клинические наблюдения, конечно, не подтверждают эту концепцию Паппенгейма; в той мере, в какой в подходящих случаях с многочисленными свободными ядрами (лейкемия, кровяные кризы) переходные формы, которые, согласно Паппенгейму, обязательно должны присутствовать, не обнаруживаются. Более того, ссылаясь на случай лейкемии такого рода, этот автор сам признает, что появление свободных ядер в данном случае может быть объяснено выходом ядра.

Хотя Паппенгейм, как упоминалось выше, не признает разницы между мегалобластами и нормобластами в эмбриональной крови в том, что касается судьбы ядра, он, тем не менее, решительно поддерживает предложенное Эрлихом разделение эритробластов на эти две группы как два гематогенетически различных вида клеток. Он не рассматривает в качестве отличительных характеристик размер и содержание гемоглобина в клетках — хотя, как мы описали выше, они в целом различны у нормо- и мегалобластов, — поскольку эти два свойства претерпевают такие большие вариации, что при определенных обстоятельствах значительно увеличивают трудность диагностики отдельных клеток. Главной характеристикой является, как всегда особенно настаивал Эрлих, строение ядра. Ядра клеток, которые с уверенностью можно отнести к нормобластам, отмечены отсутствием структуры, их резко очерченным контуром, их интенсивным сродством к ядерным пятнам. То есть по свойствам, которые гистология суммирует под названием Пикноз (Pfitzner) и распознает как признаки старости. Ядра мегалобластов округлые, имеют значительную структуру и окрашиваются гораздо менее глубоко.

β. Клинические различия. Нормобласты обнаруживаются почти неизменно при всех тяжелых анемиях, которые являются результатом травмы, истощения или какого-либо органического заболевания. Однако в большинстве случаев они довольно скудны, так что подготовку необходимо искать некоторое время, прежде чем будет найден пример. Но иногда, чаще всего при острых, но также и при хронических анемиях и даже при кахектических состояниях, в каждом участке обнаруживается один или несколько нормобластов.

В. Норден был первым, кто описал случай, когда во время геморрагической анемии нормобласты временно появлялись в циркулирующей крови в таком огромном количестве, что микроскопическая картина, которая в то же время включала выраженный гиперлейкоцитоз, была почти аналогична картине миелолейкоза. И поскольку в дополнение к этому событию количество кровяных телец было почти удвоено, В. Норден дал ему характерное название "кровяной криз".

Для исследования кровяного криза следует рекомендовать следующую процедуру:

1. Оценка абсолютного количества красных кровяных телец.
2. Оценка соотношения белых и красных кровяных телец.

3. Оценка соотношения красных и белых кровяных телец с ядрами с помощью квадратной глазной диафрагмы (см. стр. 31) в сухом препарате.

Например, если мы обнаружим в случае анемии 3-1 / 2 миллиона красных кровяных телец, соотношение белого к красному = 1/100, а красного с ядрами к белому = 1/10, то в 1 кубическом миллиметре содержится 3500 красных кровяных телец с ядрами, то есть на 1000 обычных приходится 1 зародышевое кровяное тельце.

Мегалобласты, напротив, никогда не обнаруживаются при травматических анемиях. И при хронических анемиях самой тяжелой степени, являющихся результатом, например, застарелого сифилиса, рака желудка и так далее, их почти всегда ищут напрасно, хотя иногда их можно обнаружить при лейкемии. Напротив, состояния, по-видимому, гораздо более мягкие, при которых на основании истории болезни, этиологии и общих объективных симптомов предполагается наличие пернициозной анемии, почти без исключения характеризуются появлением мегалобластов в крови. Тем не менее, на очень поздних стадиях заболевания они всегда скудны, и часто требуется очень утомительный поиск по одному или нескольким образцам, чтобы продемонстрировать их наличие. Отсюда следует правило, согласно которому расследование случая тяжелой анемии никогда не следует считать завершенным до тех пор, пока по крайней мере в трех или четырех препаратах не будет проведен тщательный поиск мегалобластов под масляным иммерсионным объективом.

Это клиническое различие между двумя видами гематобластов допускает лишь один естественный вывод, который в первую очередь оставляет нетронутым вопрос, так много обсуждаемый в настоящее время, могут ли мегало- или нормобласты заменять одно другим. Во всех случаях анемии, при которых свежее образование происходит по нормальному типу, только в большем количестве и более энергично, мы находим нормобласты. Почти все анемии, возникающие в результате известных причин: острые кровотечения, хронические кровотечения, недостаток крови из-за истощения, кахексии, отравления крови, гемаглобинемия и так далее, — короче говоря, все состояния, справедливо называемые вторичными симптоматическими анемиями, — могут свидетельствовать об этом увеличении нормального кроветворения. При состояниях, которые Бирмер на основании их клинических особенностей определил как "существенную, пернициозную анемию", мегалобласты, напротив, возникают и представляют собой эмбриональный тип развития. Степень участия этого типа в кроветворении при пернициозной анемии проще всего продемонстрировать тем фактом, что мегалобласты присутствуют во всех случаях пернициозной анемии, как впервые показал Лааш, и в некоторых случаях образуют преобладающую часть кровяных дисков. Следовательно, в то время как при обычных видах анемии мы обнаруживаем, что красные кровяные тельца имеют тенденцию образовывать малые формы, при пернициозной анемии, с другой стороны, и исключительно в этой форме, мы обнаруживаем тенденцию в противоположном направлении. Эта постоянная разница не может быть случайным результатом, но должна зависеть от некоторого постоянного закона: при пернициозной анемии образуются чрезмерно большие кровяные тельца. Демонстрации мегалобластов Эрлихом оказалось достаточно для этого логического продвижения. Все исследования, которые пытаются затушевать или полностью отрицать различие между мегалобластами и нормобластами, терпят крах из-за простого клинического факта, что при пернициозной анемии кровь мегалобластная.

Таким образом, появление мегалобластов и мегалоцитов свидетельствует о том, что регенерация крови в костном мозге протекает не обычным образом, а способом, приближающимся к эмбриональному типу. Крайние случаи, естественно, редки, как, например, у Риндфлейша, у которого весь костный мозг был обнаружен полным мегалобластов. Это достаточно убедительно свидетельствует о пагубном характере случая, "если только значительные участки, но не весь костный мозг, впали в мегалобластическую дегенерацию". Теперь мы можем сказать, что мегалобластическая метаморфоза не является целенаправленным процессом, и по следующим причинам: 1. Поскольку свежее образование красных кровяных телец с помощью мегалобластического метода происходит явно намного медленнее. Это особенно подтверждается тем фактом, что мегалобласты присутствуют в крови всегда только в небольшом количестве, в то время как нормобласты, как упоминалось выше, часто обнаруживаются в гораздо больших количествах. В соответствии с этим, "кровяные кризисы" не должны наблюдаться при мегалобластных анемиях. 2. Поскольку мегалоциты, которые образуются из мегалобластов, обладают пропорционально своему объему относительно меньшей дыхательной поверхностью и, таким образом, представляют собой тип, неблагоприятный для анемических состояний[10]. Это становится еще более очевидным, когда мы вспоминаем, что производство пойкилоцитов, напротив, является полезным процессом.

Мегалобластная дегенерация костного мозга, без сомнения, вызвана химическими воздействиями, которые неблагоприятным образом изменяют тип регенерации. По большей части мы еще не знаем возбуждающих причин токсического процесса; следовательно, мы не в состоянии остановить его, и его прекращение приводит к летальному исходу. Ботриоцефальные анемии, которые в целом, как хорошо известно, дают хороший прогноз, никоим образом не противоречат этой точке зрения. Они занимают свое привилегированное положение среди анемий мегалобластного типа только по той причине, что их причина нам известна и может быть устранена. Как и при многих инфекционных заболеваниях, люди совершенно по-разному реагируют на присутствие ботриоцефала. Некоторые остаются здоровыми; у других проявляются признаки простой анемии, в конечном счете с поражением нормобластов; в то время как третья группа представляет типичную картину пернициозной анемии. В течение многих лет, пока этиология ботриоцефальной анемии была неизвестна, ее не отделяли по клиническим признакам от пернициозной анемии. Тяжелая ботриоцефальная анемия может быть описана как злокачественная анемия с известной и устраняемой причиной. Хорошим доказательством этой точки зрения является случай Асканази, который описывает тяжелую пернициозную анемию с типичными мегалобластами, при которой после полного удаления ботриоцефала мегалобластный характер кроветворения быстро исчез, был заменен нормобластическим, и пациент быстро выздоровел. Это наблюдение настолько недвусмысленно, что вызывает удивление, что Асканази делает из него вывод о готовом переходе от мегалобластов к нормобластам; тогда как это ясное и определенное доказательство того, что мегалобласты вырабатываются только под влиянием специфической интоксикации. И таким образом должно быть объяснено присутствие мегалобластов при пернициозных анемиях. Мегалобластическая дегенерация костного мозга зависит от наличия определенных вредных воздействий, о которых, к сожалению, мы пока ничего не знаем. Если бы их можно было удалить, то *априори* совершенно очевидно, что костный мозг — если болезнь не слишком далеко зашла — возобновил бы свой нормальный нормобластический тип регенерации. Клинические наблюдения во многих случаях подтверждают это утверждение. При мегалобластных анемиях очевидные излечения ни в коем случае не редкость, но рано или

поздно возникает рецидив, который в конечном итоге наверняка приводит к летальному исходу. Эти случаи, знакомые каждому наблюдателю, с уверенностью доказывают, что мегалобластная дегенерация как таковая может пройти, и что в отдельных случаях обычного лечения мышьяком достаточно, чтобы добиться такого результата. Однако определенное излечение при этих условиях еще не достигнуто, поскольку мы не знаем этиологического агента, а тем более не можем его удалить. По этой причине прогноз мегалобластной анемии, за исключением группы ботриоцефальных анемий, чрезвычайно неблагоприятный.

СНОСКИ:

[8] Дунин, напротив, определяет появление красных кровяных телец с ядрами в течение первых 24 часов после потери крови как нормальное. Эта точка зрения не соответствует фактам.

Единичный случай в единичном случае может свидетельствовать о редкости такого рода.

[9] Вероятно, точечные и зернистые оболочки в эритроцитах, которые окрашиваются метиленовым синим и которые Асканзи и А. Лазарус наблюдали во многих случаях пернициозной анемии, также являются продуктами аналогичного ядерного разрушения.

[10] Не кажется излишним в этом месте прямо подчеркнуть, что сказанное о диагностической важности мегалобластов справедливо только для крови взрослых. О состоянии крови у детей, которое во многих отношениях отличается от состояния крови у взрослых, см. "Die Anæmie" Эрлиха и Лазаруса, Раздел II. (Anæmia pseudoleukæmica infantum).

БЕЛЫЕ КРОВЯНЫЕ ТЕЛЬЦА.

Физиологическое значение *белых кровяных телец* настолько многогранно, что они составляют самую интересную главу в этой теме. То, что белые кровяные тельца играют важную роль в физиологии и патологии человека, признавалось, но медленно, очевидно, потому, что поначалу были некоторые колебания в приписывании важных функций элементам, присутствующим в крови в таких относительно небольших количествах. Место в патологии было впервые обеспечено им открытием лейкемии Вирховым. Интерес к этому вопросу возрос после открытия Конхаймом того, что воспаление и нагноение происходят из-за эмиграции белых кровяных телец, и эти условия были особенно подходящими для того, чтобы пролить свет на нормальные процессы. Тот факт, что при диффузных воспалениях часто за короткое время образуется большое количество гноя, при этом кровь не обедняется лейкоцитами, — что на самом деле происходит обратное, — потребовал предположения, что источник лейкоцитов должен быть чрезвычайно продуктивным. Следовательно, в отличие от красных кровяных телец, их небольшое количество полностью компенсируется их исключительной способностью к регенерации.

Тем не менее, прошло немало времени, прежде чем мощный импульс, начавшийся с Конхайма, принес плоды в клинической гистологии. Как мы уже упоминали, это было связано с тем обстоятельством, что точная дифференцировка различных форм лейкоцитов была очень сложной при использовании методов, использовавшихся до того времени. Хотя такие выдающиеся исследователи, как Уортон Джонс и Макс Шульце, смогли различить различные

типы лейкоцитов, работа Конхайма оставалась клинически бесплодной, поскольку установленные ими критерии были слишком тонкими для исследования у постели больного. Вирхов действительно, первооткрыватель лейкоцитоза, интерпретировал его как увеличение количества лимфоцитов, тогда как в основном он вырабатывается полинуклеарными клетками. Только после того, как различению способствовало сухое приготовление и использование красителей, интерес к белым тельцам возрос и постепенно продолжается по сей день. Это подтверждается исключительно исчерпывающей гематологической литературой, и особенно литературой по лейкоцитозу.

Несмотря на эти достижения, ретроградное движение в доктрине лейкоцитов неожиданно набрало обороты, особенно в последние несколько лет. С тех пор как Вирхов описал лимфоциты, наблюдатели пытались отделить различные формы лейкоцитов друг от друга и, по возможности, приписать этим различным видам разные места происхождения. Теперь внезапно появляется попытка свести все белые кровяные тельца в один класс и рассматривать различные формы просто как различные стадии развития одного и того же вида клеток. В следующих разделах будет показано, что эта тенденция необоснованна и непрактична.

I. НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ГИСТОЛОГИЯ БЕЛЫХ КРОВЯНЫХ ТЕЛЕЦ.

Классификация белых кровяных телец нормальной крови человека, составленная Эрлихом, была принята большинством авторов, и поэтому мы приводим ее краткое изложение, основанное на сухом образце.

1. Лимфоциты. Это небольшие клетки, как правило, приближающиеся по размеру к красным кровяным тельцам. Их тело занято большим круглым однородно окрашенным ядром, расположенным в центре, в то время как протоплазма окружает ядро концентрической каймой. Между ядром и протоплазмой часто обнаруживается узкая ареола, которая, несомненно, является результатом искусственного втягивания. Ядро и протоплазма являются базофильными, тем не менее во многих методах окрашивания протоплазма обладает гораздо более сильным сродством к основному окрашиванию, чем ядро. Ядро в этих случаях выделяется ярким пятном на фоне глубоко окрашенной массы протоплазмы, которая имеет своеобразную сетчатую структуру.

Внутри ядра часто можно обнаружить одно или два ядрышка с относительно толстой и глубоко окрашенной мембраной. С метиленовым синим и подобными красителями протоплазма окрашивается неравномерно, что следует рассматривать не как проявление грануляции, как сначала предположил Эрлих, а скорее как проявление сетчатой структуры. Контур лимфоцитов, как правило, не совсем ровный, по крайней мере, у более крупных форм, а несколько истертый, неровный (рис. 1). Небольшие участки периферического вещества могут неоднократно отпочковываться, особенно при крупных формах, и циркулировать в крови в виде свободных элементов. В окрашенных образцах, особенно при лимфолейкозе, эти формы, которые по своему окрашиванию полностью напоминают протоплазму лимфоцитов, могут быть легко распознаны по их природе и происхождению.

Что касается дальнейших метаморфоз ядра, то иногда можно обнаружить резкое зазубривание границы ядра, дальнейшая судьба которого показана на прилагаемом рисунке (рис. 3). Очевидно, что в этом случае образующиеся ядерные формы сильно отличаются от тех, которые характерны для многоядерных элементов.

Протоплазма не обладает особым сродством к кислотным и нейтральным красителям, и, следовательно, в препаратах с трикислотой и гематоксилином маленькие лимфоциты видны в основном в виде слегка окрашенных ядер, по-видимому, свободных. В более крупных клетках протоплазма, как видно, даже в этих препаратах слегка окрашена. С помощью йодо-эозинового метода показано, что реакция протоплазмы лимфоцитов сильно щелочная. Они не содержат гликогена.

Эти свойства, взятые в целом, составляют картину, полностью характерную для лимфоцитов; и, таким образом, эти элементы могут быть диагностированы и отделены от других форм, даже если их размер варьируется. Вообще говоря, эти клетки, как упоминалось выше, отличаются в крови здорового взрослого человека своим небольшим размером, приближающимся к размеру красных кровяных телец. Напротив, в крови детей обнаруживаются более крупные формы даже у здоровых; а при лимфолейкозе встречаются особенно крупные формы, которые неопытные наблюдатели принимают по-разному. Таким образом, "клетки костного мозга" Троя все еще фигурируют в литературе, но не имеют абсолютно никакого отношения к костному мозгу. Это крупные лимфоциты, как было установлено А. Френкелем много лет спустя.

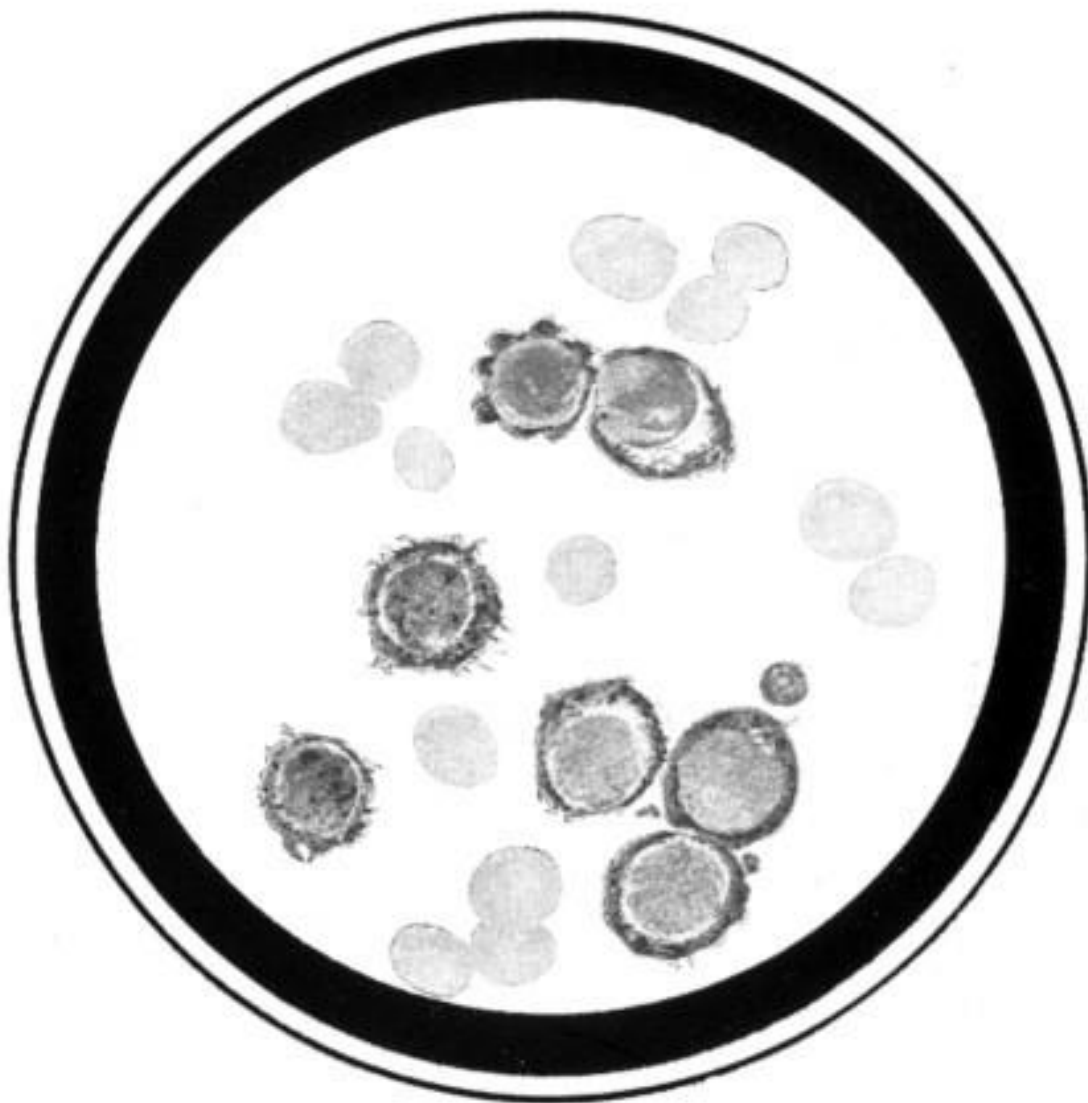


Рис. 1.

Истирание протоплазматической границы в крупных лимфоцитах. Свободные элементы плазмы образуются в результате почкования. ("Плазмолиз".)

(С фотографии препарата от хронического лимфолейкоза.)

Лицом к лицу страница 72



Рис. 2. (Из Атласа

Ридера.)

Метаморфозы ядра лимфоцитов. (Комбинированная картина из препарата от острого лейкоза.)

Далее следует рис. 1

В нормальной крови взрослых количество лимфоцитов составляет примерно 22-25% от количества бесцветных элементов.

Увеличение количества лимфоцитов происходит само по себе, но по сравнению с другими формами, гораздо реже, и будет удобно обозначаться специальными названиями "лимфоцитоз" или "лимфомия".

2. От лимфоцитов следует резко отличать вторую группу: "крупные мононуклеарные лейкоциты". Это крупные клетки, примерно в два-три раза превышающие размер эритроцитов. Они обладают большим овальным ядром, как правило, эксцентрично расположенным и слабо

окрашивающимся, и относительно обильной протоплазмой. Последний свободен от грануляций, слабо базофилен и, в отличие от протоплазмы лимфоцитов, окрашивается менее глубоко, чем ядро. Эта группа присутствует в нормальной крови, но в небольшом количестве (около 1%). Они отделены от лимфоцитов, потому что они совершенно разные по внешнему виду, и потому что формы, переходные между ними, не наблюдаются. Пока нельзя решить, из каких органов, вырабатывающих кровь, возникают эти формы, будь то селезенка или костный мозг, хотя есть много причин считать последний местом их происхождения.

Эти крупные мононуклеарные лейкоциты изменяются в крови на следующий вид:

3. "Переходные формы". Они похожи на предыдущие, но отличаются от них глубокими насечками на ядре, которые часто придают ему форму песочных часов, кроме того, несколько большим сродством ядра к окрашиванию и наличием скудных грануляций нейтрофильных клеток в протоплазме. Группы 2 и 3 вместе составляют около 2-4% белых кровяных телец[11].

4. (так называемые) "полинуклеарные лейкоциты". Они возникают в небольшой части, как будет подробно описано позже, из вышеупомянутого № 3, в кровотоке. Гораздо большая часть вырабатывается полностью сформированной в костном мозге и эмигрирует в кровь. Эти клетки несколько меньше, чем № 3 и 2, и отличаются следующими особенностями: во-первых, своеобразной полиморфной формой ядра, которая придает относительно длинному, нерегулярно выпуклому и вдавленному ядерному стержню вид буквы S, Y, E или Z. Полное разложение этого ядерного стержня на три-четыре маленьких круглых отдельных ядра может произойти в течение жизни как естественный процесс. Эрлих впервые обнаружил его в случае геморрагической оспы; он часто обнаруживается в свежих выделениях. Раньше, когда обычно использовались различные реагенты, например, уксусная кислота, чаще наблюдалось разложение ядра на несколько частей, и Эрлих по этой причине выбрал не совсем подходящее название "полинуклеарный" для этой формы клетки. Поскольку это название в настоящее время принято повсеместно и недоразумений ожидать не приходится, несомненно, лучше придерживаться его. Выражение "Клетки с полиморфными ядрами" было бы более точным.

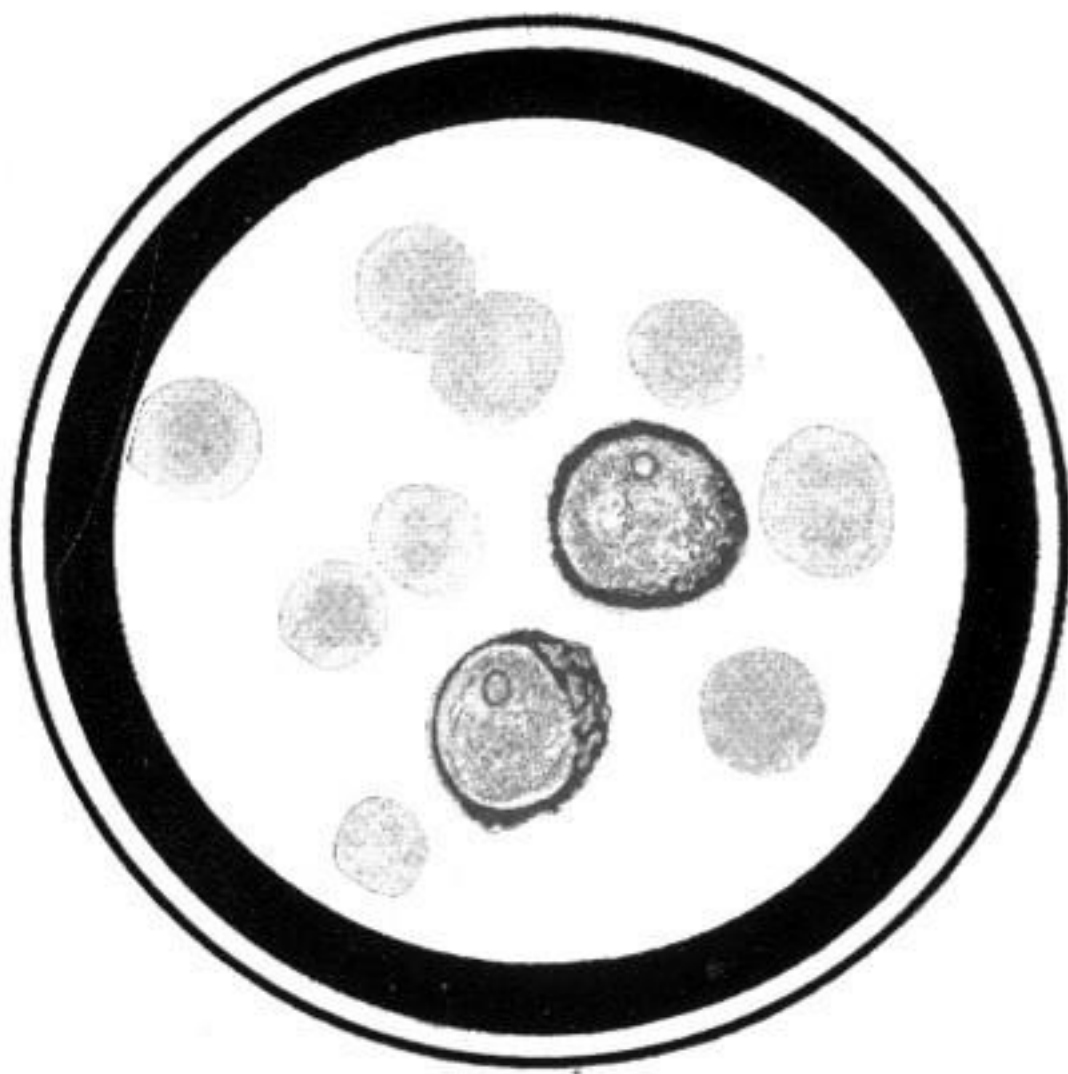


Рис. 3.

Ядрышки в более крупных лимфоцитах.

(С фотографии препарата от хронического лимфолейкоза.)

Лицом к лицу, страница 74

Ядро окрашивается очень глубоко всеми красителями; протоплазма обладает сильной притягательностью для большинства кислотных окрашиваний и безошибочно характеризуется наличием плотной грануляции нейтрофильных клеток. Реакция протоплазмы щелочная, однако в меньшей степени, чем в лимфоцитах. В полинуклеарных клетках, как правило, не содержится свободного гликогена; тем не менее, при определенных заболеваниях всегда обнаруживаются клетки, которые дают выраженную реакцию на йод. Таким образом, впервые было доказано появление клеток, содержащих гликоген, при диабете. (Ehrlich, Gabritschewsky, Livierato.) Реакция йода в белых кровяных тельцах также наблюдается при тяжелых ушибах и переломах, при пневмониях, при быстро прогрессирующей мокроте, вызванной стрептококками и стафилококками, после длительного наркоза (Голдбергер и Вайс).

Эрлих объясняет появление гликогена следующим образом. Гликоген присутствует в клетке не как таковой, а в виде соединения, которое не окрашивается йодом. Это соединение легко отщепляет гликоген, который затем дает реакцию с йодом[12].

Мы не можем рассматривать околядерные зеленые гранулы, описанные Нойссером в полинуклеарных клетках, как уже существующие. (См. стр. 42.)

Количество полинуклеарных лейкоцитов в крови здорового взрослого человека составляет около 70-72% от общего количества белых кровяных телец. (Einhorn.)[13]

5. Клетки-эозинофилы. Они характеризуются грубыми округлыми грануляциями, глубоко окрашенными кислотными красителями и в других отношениях похожи на полинуклеарные нейтрофилы. При слабом окрашивании тонкий периферический слой эозинофильных гранул окрашен более глубоко, чем внутренняя поверхность. Ядро, как правило, окрашено не так глубоко, как у полинуклеарного нейтрофила, но в остальном по своей общей форме полностью аналогично. Обе формы обладают общей значительной сократительной способностью, что делает возможной их эмиграцию из сосудов и появление в экссудатах и гное. Размер эозинофилов часто превышает размер нейтрофилов. В норме их количество составляет около 2-4% от общего количества белых клеток.

6. Тучные клетки. Они присутствуют, хотя и в очень небольшом количестве, в любой нормальной крови; 0,5% - это их максимальное количество в здоровом состоянии.

Особо следует отметить их интенсивно базофильную грануляцию, очень неправильного размера и неравномерного распределения. Грануляция обладает еще одной особенностью, заключающейся в том, что при использовании большинства основных красителей она окрашивает не в чистый цвет красителя, а метахроматически - наиболее глубоко тионином. Как обнаружил доктор Моргенрот, отклонение от цвета красителя еще более заметно у Крезил-вайолет-R (мануфактура Мюльхайм), когда гранулы окрашиваются почти в чистый коричневый цвет.

Окрашивающая способность ядер очень мала, и поэтому трудно различить форму ядра без использования сложных методов. В препаратах с трикислотой грануляции не окрашены, а тучные клетки выглядят как прозрачные полинуклеарные клетки, свободные от гранул.

Вот и все о бесцветных клетках в крови нормального взрослого человека.

В патологических случаях не только упомянутые до сих пор формы встречаются в измененном количестве, но и появляются аномальные клетки. К ним относятся:

1. Мононуклеарные клетки с грануляцией нейтрофилов. ("Миелоциты", Эрлих.) Как правило, они объемные, с относительно большим, слабо окрашенным ядром, часто расположенным довольно центрально и одинаково окруженным протоплазмой со всех сторон.

Фундаментальное отличие от крупных мононуклеарных клеток заключается в том факте, что протоплазма содержит более или менее многочисленные грануляции нейтрофильных клеток. Помимо более крупных миелоцитов, также обнаруживаются гораздо более мелкие формы,

приближающиеся по размеру к эритроцитам. Все переходы между этими двумя стадиями аналогичны. В отличие от полинуклеарных нейтрофильных элементов, эти мононуклеарные формы проявляют амебоидного движения на теплой стадии. Они являются постоянной характеристикой миелогенной лейкемии и в этих случаях обычно встречаются в большом количестве.

Рейнбах обнаружил их в случае лимфосаркомы с метастазами в костный мозг. А. Лазарус наблюдал их временное появление в умеренном количестве при тяжелой постгеморрагической анемии. М. Бек наблюдал их в крови пациента с тяжелым отравлением ртутью. Они также часто встречаются при детских заболеваниях, особенно *придетской псевдолейкозной анемии*. К. Эльце установил их наличие у 15-месячного мальчика, страдавшего медленно прогрессирующим туберкулезом лимфатических желез.

Особенно интересно появление миелоцитов при инфекционных заболеваниях. Ридер ранее продемонстрировал, что миелоциты могут присутствовать при острых воспалительных лейкоцитозах; а недавно появилась тщательная работа К. С. Энгеля о появлении миелоцитов при дифтерии. Энгель обнаружил интересный факт, что миелоциты часто обнаруживаются у детей, страдающих дифтерией, и далее сделал важное наблюдение, что высокий процент миелоцитов (3,6-16,4% белых элементов) встречается только в тяжелых случаях и указывает на неблагоприятный прогноз. Миелоциты также присутствуют в легких случаях, хотя и не постоянно и в гораздо меньшем количестве. Тюрк недавно провел очень точный и тщательный анализ их встречаемости при инфекционных заболеваниях, в ходе которого он точно составил таблицу белых кровяных телец в большом количестве случаев. Результаты, полученные им при пневмонии, особенно характерны, поскольку он обнаружил, что в начале заболевания миелоциты не видны совсем или их очень мало; и только во время кризиса или непосредственно после него они становятся особенно многочисленными. В отдельных случаях увеличение в это время было очень значительным; и в одном случае составило почти 12% от всех нейтрофильных клеток.

2. Мононуклеарные эозинофильные клетки ("эозинофильные миелоциты"). Х. Ф. Мюллер был первым, кто указал на их важность. Они составляют аналог эозинофилов предыдущей группы и намного крупнее полинуклеарных эозинофилов; примеры среднего и малого размера часто встречаются при лейкемии. Эозинофильные миелоциты почти постоянно присутствуют при миелолейкозе и детской псевдолимфатической анемии. Помимо этих двух заболеваний, они встречаются очень редко; Мендель видел их, например, в случае миксдемы, Тюрк - в исключительных случаях при некоторых инфекционных заболеваниях.

3. Мелкие нейтрофильные псевдолимфоциты. Они примерно такого же размера, как мелкие лимфоциты, обладают округлым, глубоко окрашенным ядром и небольшой оболочкой из протоплазмы, усеянной грануляциями нейтрофильных клеток. Относительно глубокое окрашивание ядра и небольшая доля протоплазмы во всем теле клетки предотвращают путаницу с мелкими формами миелоцитов, которые никогда не достигают таких маленьких размеров. Нейтрофильные псевдолимфоциты встречаются чрезвычайно редко и представляют собой продукты деления полинуклеарных клеток; впервые они были описаны Эрлихом в случае геморрагической оспы. Процесс деления происходит в крови таким образом, что ядерный стержень сначала делится на два-четыре отдельных ядра, а затем вся клетка распадается на такое же количество фрагментов. Эти клетки встречаются также при свежем плевритном

экссудате. Через некоторое время ядра этих клеток освобождаются, и небольшие массы протоплазмы, отрезанные таким образом, поглощаются в основном веществом селезенки. Свободное ядро также участвует в разрушении. Чрезвычайно важно, чтобы этим клеткам, которые до настоящего времени нигде не были описаны, уделялось больше внимания. Они должны иметь значение, в частности, для вопроса о временном гиперлейкоцитозе, который одни относят к деструкции, другие - к измененной локализации белых кровяных телец.

4. "Формы стимуляции" были впервые описаны Тюрком и представляют собой моноклеарные негранулированные клетки. Они обладают окрашиванием протоплазмы с различной степенью интенсивности, но в любом случае в растворе трехкислоты приобретают необычайно глубокий темно-коричневый цвет, а также округлым простым ядром, часто эксцентрично расположенным, окрашенным в умеренно глубокий голубовато-зеленый цвет, однако с отчетливой сеткой хроматина. Самые мелкие формы стоят между лимфоцитами и крупными моноклеарными лейкоцитами, но в целом приближаются к первым названным по своим размерам и общему виду. Согласно исследованиям Тюрка, эти клетки часто возникают одновременно с миелоцитами и в тех же условиях, что и миелоциты. Их важность в настоящее время не поддается точной оценке. Возможно, они образуют раннюю стадию развития красных кровяных телец с ядрами, на что, по-видимому, указывает глубоко окрашивающаяся и гомогенная протоплазма.

Описанием этих аномальных форм белых кровяных телец ни в коем случае не исчерпываются все встречающиеся формы. Мы здесь полностью исключаем вариации в размерах, которые особенно влияют на полинуклеарные и эозинофильные клетки и которые приводят к их карликовым и гигантским формам. Какой бы значительной ни была разница в размерах, эти клетки всегда обладают характеристиками, достаточными для постановки точного диагноза. Но помимо них, изолированные клетки особенно крупного вида обнаруживаются, в частности, в лейкозной крови, и относительно их значения и взаимосвязи мы до настоящего времени пребываем в неведении.

СНОСКИ:

[11] При подсчете форменных элементов крови 2 и 3 могут учитываться отдельно или в одной группе.

[12] Предположение Черни о том, что клетки, реагирующие на йод, эмигрируют из гнойных очагов, безосновательно. Простого исследования свежеевоспаленной ткани достаточно, чтобы показать, что клетки, вышедшие из кровотока, вскоре содержат гликоген.

[13] Кантхак описал эту группу как "мелкозернистые оксифильные" клетки. Их гранулы окрашиваются в красный цвет в растворах эозина и эозинометиленового синего, но цвет отличается от цвета настоящих эозинофильных клеток и гораздо менее интенсивен. В последней смеси они действительно окрашиваются солью эозина метиленовым синим. Их истинная природа проявляется по их поведению с раствором трехкислоты.

II. О МЕСТАХ ПРОИСХОЖДЕНИЯ БЕЛЫХ КРОВЯНЫХ ТЕЛЕЦ.

Для понимания гистологии крови в целом очень важно получить точные знания о том, как и в какой степени три органа, которые, несомненно, очень тесно связаны с кровью, лимфатические железы, костный мозг и селезенка, участвуют в ее формировании. Самый прямой способ экспериментального решения вопроса путем иссечения рассматриваемых органов, к сожалению, доступен только для селезенки. Роль лимфатических желез и костного мозга, полное исключение которых *in toto* невозможно, должна определяться главным образом анатомическими и клиническими соображениями. Но только тщательное сочетание экспериментов на животных, анатомических исследований и, особенно, крупномасштабных клинических наблюдений может пролить свет на эти очень сложные вопросы. Невозможно достаточно подчеркнуть, насколько важно, чтобы каждый, кто занимается гематологической работой, прежде всего собрал большую серию общих наблюдений; в противном случае неизбежно возникают ошибки. Например, часто предпринимаются попытки компенсировать недостаток личного опыта тщательным изучением литературы; но таким образом гистология крови попадает в порочный круг, из которого новая фаза гистологии крови дает множество примеров. И характерно для работ такого рода, что на основе исследования единственного редкого случая сразу делаются далеко идущие выводы об общей патологии крови; например, статья Троя, в которой автор, не сумев распознать лимфоцитарный характер случая лейкоза и полагая поэтому, что он имеет отношение к миелолейкозу, отрицал и полностью опровергал все, что было ранее установлено об этом заболевании. Столь же трудно избежать ошибок, если ограничиваться исключительно экспериментами на животных, не дополняя их клиническим опытом, как показано в многочисленных статьях Ускоффа. Не анатом, не физиолог, а только клиницист имеет право обсуждать эти проблемы.

Во введении к этой главе мы уже упоминали о поразительном ретроградном движении в гематологии в настоящее время, вызванном представлением о том, что белые тельца в целом происходят от лимфоцитов. Если мы не будем обращать внимания на эмбриологические исследования по этому вопросу (Саксер), то анатомы, физиологи и клиницисты в равной степени придерживаются схожей точки зрения. Среди работ по анатомии мы можем сослаться на работы Галланда, согласно которым все разновидности лейкоцитов являются всего лишь различными стадиями развития одного и того же элемента. Он различает гиалиновые, ацидофильные и базофильные клетки и все они происходят от лимфоцитов. Арнольд отстаивает схожие взгляды, хотя и в негативной форме. Он говорит, что в настоящее время невозможно провести различие между так называемыми лимфоцитами и лейкоцитами с полиморфными ядрами на основании формы клетки и природы ядра. Также недопустима классификация, основанная на гранулах, поскольку одни и те же гранулы встречаются в разных ячейках и разные гранулы в одной и той же ячейке. В работе Галланда и Арнольда учитывается различное окрашивание гранул различными способами. Несмотря на их факты, мы не согласны с их выводами; и поэтому нам придется проанализировать их в специальном описании гранулированных клеток и гранул.

Недавно (с 1889 г.) Ускофф, в частности, опубликовал экспериментальную работу в этой области гематологии. Это привело его к тому, что он увидел в белых кровяных тельцах серию развития одного вида клеток и различил в ней три стадии: (1) "молодые клетки", которые соответствуют нашим лимфоцитам; (2) "зрелые клетки" (*globules murs*), крупные клетки с довольно большим ядром неправильной формы, которые, следовательно, являются нашими крупными

мононуклеарными и переходными формами; (3) "старые клетки" (globules vieux), которые представляют наши полинуклеарные клетки. Эозинофильные клетки полностью исключены из этой классификации. Среди клиницистов А. Френкель недавно пошел в том же направлении и на основании своего опыта лечения острых лейкозов поддержал точку зрения Ускоффа о том, что лимфоциты следует рассматривать как молодые клетки и ранние стадии развития других лейкоцитов. Но лишь немногие авторы (например, К. С. Энгель, Рибберт) выразили протест против такого смешения всех клеточных форм крови и придерживались старой классификации Эрлиха. Но поскольку в многочисленных медицинских работах настойчиво утверждается, что все эти клетки тесно связаны, здесь можно кратко изложить основания для резкого отделения лимфоцитов от группы костного мозга и подчеркнуть огромное значение, которое этот, по-видимому, чисто теоретический вопрос имеет для клинических наблюдений. Мы придем к наиболее важным выводам по этому вопросу, когда более внимательно рассмотрим долю, которую различные участки гематопоетической системы принимают в образовании крови, и особенно бесцветных элементов.

а. Селезенка.

Вопрос о том, производит ли **селезенка** белые кровяные тельца, играл большую роль с самых ранних времен в гематологии.

Впервые были предприняты попытки исследовать участие селезенки в образовании белых кровяных телец путем подсчета количества белых телец в афферентных и эфферентных сосудах селезенки. Считалось, что кроветворная способность селезенки подтверждается большим количеством кровяных телец в вене по сравнению с артерией. Результаты этих подсчетов, однако, сильно различаются; исследователям, обнаружившим относительное увеличение вены, противостоят другие исследователи, не менее надежные; и с опытом наших дней никто не придал бы значения этим экспериментам.

Мы должны подчеркнуть факт, установленный более поздними исследованиями, что после экстирпации селезенки происходит увеличение различных лимфатических желез. Изменения в работе щитовидной железы, которые наблюдались многими авторами, нельзя охарактеризовать как постоянные.

Далее, необходимо упомянуть исследования крови, которые Мослер, Робин, Виноградов, Зерсас и другие проводили у животных и человека после удаления селезенки. Они уже доказали, что лейкоцитоз возникает через некоторое значительное время. Проф. Курлофф провел детальные исследования в 1888 году в лаборатории Эрлиха и тщательно изучил состояние крови после экстирпации селезенки. Как дело Проф Kurloff до сих пор появлялись только в России, его важные результаты здесь может быть записаны более полно. Для своих исследований Курлофф использовал морскую свинку, поскольку это животное благодаря своей особой крови особенно подходит для этой цели.

Чтобы дать систематический отчет о результатах этих важных исследований, мы должны сначала вкратце обрисовать нормальную гистологию крови морской свинки по Курлову.

В крови здоровой морской свинки обнаружены следующие элементы.

I. Клетки, несущие гранулы.

1. Полинуклеарный, с псевдоэозинофильными грануляциями. Эту грануляцию, которую Эрлих ранее обнаружил у кролика, легко отличить от истинного эозинофила, поскольку она намного мельче и совершенно иначе окрашивается в смесях эозин-аурантия-нигрозин. Одно принципиальное различие между этими двумя формами клеток заключается в том факте, что, согласно Курлоффу, эта грануляция очень легко растворяется кислотой, но остается неизменной в щелочных растворах; несомненно, это указывает на то, что грануляция состоит из труднорастворимого основного вещества, которое с кислотами образует растворимые соли. С другой стороны, истинная грануляция эозинофилов остается совершенно неизменной в этих условиях.

Эти псевдоэозинофильные, полинуклеарные клетки функционально соответствуют полинуклеарным нейтрофильным клеткам человека; их количество составляет 40-50% от общего количества белых клеток. Местом происхождения этого вида клеток следует рассматривать красный костный мозг. Он содержит очень много псевдоэозинофильных клеток, и в нем действительно можно обнаружить все стадии, от мононуклеарных клеток, несущих гранулы, до полностью сформированных многоядерных.

2. Типичные эозинофильные лейкоциты, которые полностью соответствуют лейкоцитам, обнаруженным у человека, и составляют около 10% от количества белых.

3. "Нигрозинофильные клетки", как их называет Курлофф. По своему общему виду, размеру клеток и грануляции они полностью соответствуют эозинофильным клеткам. Единственное различие между ними заключается в химической разнице в грануляции. Эти клетки окрашиваются в цвет нигрозина в смеси аурантия-эозин-нигрозин, в то время как эозинофильные клетки становятся красными. Две грануляции также всегда имеют разные оттенки в препарате с трикислотой; поскольку нигрозинофильные клетки окрашиваются в более черный оттенок.

II. Клетки, свободные от гранул.

(α) Клетки с вакуолями.

Это довольно своеобразная группа, характерная для крови морской свинки. Он демонстрирует переходы в крови от крупных мононуклеарных форм к переходным и полинуклеарным, но характеризуется отсутствием каких-либо грануляций. Вместо последнего мы обнаруживаем в этих клетках округлую ядроподобную форму в протоплазме, которая также принимает ядерные окраски и, возможно, должна рассматриваться как вспомогательное ядро. У нас сложилось впечатление, что здесь мы имеем дело с вакуолем, заполненным веществом, выделяемым клеткой. В большой серии препаратов можно получить некоторое представление о развитии и судьбе этих проявлений. Сначала они появляются в виде точечных гранул в протоплазме, не имеющих никакого отношения к клеточному ядру; постепенно они увеличиваются и приобретают значительную окружность. Когда они достигают размера клеточного ядра, они, или, скорее, их содержимое, по-видимому, прорываются через протоплазматическую мембрану и покидают клетку.

Количество клеток, содержащих вакуоль, составляет 15-20% от количества бесцветных кровяных телец.

(β) Типичные лимфоциты.

Их внешний вид полностью соответствует описанному выше виду лимфоцитов человека. Они составляют 30-35% от общего количества лейкоцитов.

Теперь Курлофф в ходе чрезвычайно тщательных и кропотливых исследований оценил общее количество лейкоцитов, а затем, исходя из процентных соотношений, общее количество псевдоэозинофилов, нейтрофилов, эозинофилов, клеток, содержащих вакуоли, и лимфоцитов, и смог, таким образом, продемонстрировать, что в неосложненных случаях удаления селезенки, когда удалось избежать воспалительных процессов, сопровождающихся увеличением количества полинуклеарных нейтрофильных телец, с течением времени происходит постепенное увеличение количества только лимфоцитов. Это может быть увеличение в два-три раза, в то время как номера всех остальных элементов остаются неизменными.

Курлофф получил свои цифры следующим образом: сначала он оценил относительное соотношение различных видов белых кровяных телец друг к другу в большом количестве клеток (от 500 до 1000). Однако подсчет такого рода не дает никаких доказательств того, является ли тот или иной тип клеток абсолютно увеличенным или уменьшенным. Снижение процентного содержания лимфоцитов может быть вызвано двумя совершенно разными факторами: (1) уменьшением выработки лимфоцитов, (2) увеличением притока полинуклеарных форм, что естественным образом снижает относительное количество лимфоцитов. Поэтому было необходимо разработать метод, который показывал бы изменения в абсолютном количестве отдельных форм лейкоцитов. Курлофф использовал для этой цели "сравнительное поле"; то есть он подсчитал с помощью подвижной подставки различные формы, которые лежали на определенной площади (22 кв. мм) высушенного препарата крови. Эта процедура дала очень точные результаты, поскольку использовались только безупречно приготовленные и регулярно распределяемые препараты. Следующие рисунки (из примера II.) иллюстрируют метод и его результаты:

12 апреля	52% псевдо-эозинофилов.	Подсчитано 10% лимфоцитов.
2 сентября (через месяц после операции)	22% "	53% " "

С помощью сравнительного анализа эти цифры были дополнены следующими средними значениями. На каждой поверхности, использованной для сравнения, были обнаружены:

12 апреля	38 белых	=	19,8 псевдо-эозинофилов.	10,6 лимфоцитов.
2 сентября	81 "		18,0 "	46,9 "

Из этого примера без сомнения следует, что общее количество белых кровяных телец само по себе увеличилось примерно вдвое, но что это увеличение касалось исключительно лимфоцитов, а псевдоэозинофильные клетки не претерпели ни малейшего увеличения.

Результаты, которые Курлофф получил с помощью этого метода у животных, у которых была удалена селезенка, могут быть проиллюстрированы одним из его оригинальных исследований и прилагаемыми к нему таблицей.

Опыт. I. Молодая самка, вес 234 гр. Количество красных кровяных телец в кубическом миллиметре крови 5 780 000. Количество белых 10 700. 19 апреля 1888 года селезенка была удалена, рана зажила после первого вмешательства. Результаты дальнейшего исследования крови приведены в следующей таблице.

Из диаграммы и таблицы видно, что количество лейкоцитов на поверхности сравнения увеличилось более чем вдвое за первые семь месяцев, и что это увеличение зависело исключительно от наполнения крови лимфоцитами. Количество ядросодержащих элементов или элементов костного мозга, а также крупных мононуклеарных клеток постоянно оставалось на одном и том же уровне в течение всего периода. Изменения в процентных соотношениях происходили несколько иначе. Процентное содержание увеличилось с 35 до 66% только для лимфоцитов, в то время как для других форм оно отчетливо снизилось: для безъядерных с 44% до 22% и для крупных мононуклеарных с 18% до 9%. Только в течение второго года появилось очень значительное относительное и абсолютное увеличение количества эозинофильных клеток: значения постепенно увеличивались примерно с 1,0% до 28,9% или с 0,5 до 13,9 на каждом участке сравнения. Последнее исследование крови у этого животного было произведено 30 апреля 1890 года, то есть через два года после удаления селезенки. Животное было вполне здоровым, родило четырех здоровых морских свинок от отца, которому удалили селезенку. У детенышей совершенно нормальная селезенка, и в их крови также нет никаких отклонений.

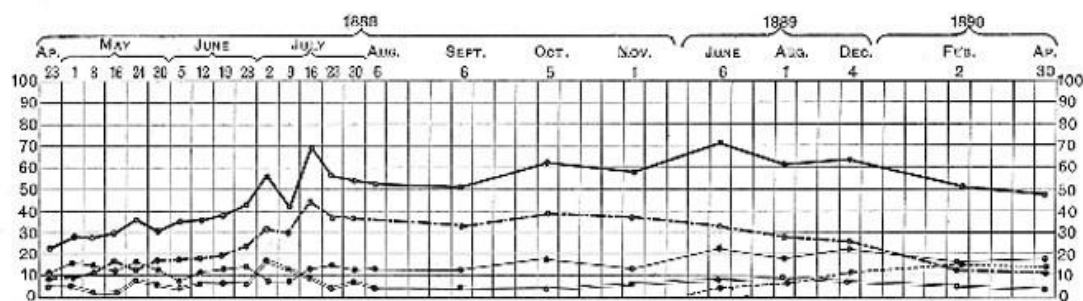


ДИАГРАММА К

ЭКСП. № I. (см. таблицу, стр. 89. Рисунки на диаграмме относятся к сравнительным поверхностям.)

Толстая линия — общее количество лейкоцитов

Пунктирная линия — лимфоциты

Тонкая линия — количество псевдоэозинофильных клеток с ядрами

Двойная линия - крупные мононуклеарные клетки

Пунктирная линия — эозинофильные клетки

ТАБЛИЦА I.

Ключ к столбцам:

А -

В - псевдоэозинофильные клетки

С - лимфоциты
D - Крупные мононуклеарные клетки
Е - эозинофильные клетки
F - Нигрозиноподобные клетки
G - На сравнительных поверхностях

Дат иро вать	лейкоцит ы		псевдоэоз инофильн ыми клетками		Лимфоц иты		Крупные мононук леарные клетки		Эозин офиль ные клетки		Нигроси нопильн ые клетки	
	В с ег о	На срав нител ьных пове рхно стях	В с ег о	На сравн итель ных повер хност ях	% На срав нител ьных пове рхно стях	На срав нител ьных пове рхно стях	% На срав нител ьных пове рхно стях	На срав нител ьных пове рхно стях	1 8 8 8	% На срав нител ьных пове рхно стях	На срав нител ьных пове рхно стях	18 88
% На срав нител ьных пове рхно стях												
19 апр еля	5 0 0	—	4 4. 7	—	3 5 . 4	—	1 8 . 4	—	1. 1	—	0.5	—
23	9 9 0	24	4 0. 4	9.7	3 5 . 6	8.5	2 1 . 6	5.2	1. 9	0. 4	0.4	0.0 9
мая 1	8 5 8	28	4 7. 0	13.6	3 2 . 6	9.1	1 8 . 0	5.0	0. 9	0. 2	0.3	0.0 8
8	9 3 4	28	4 5. 2	12.6	4 0 . 3	11.3	1 4 . 3	4.0	0. 6	0. 2	0.4	0.1
16	1 1 2	30	3 8. 4	11.5	4 7 .	14.3	1 0 .	3.1	3. 3	0. 9	0.2	0.0 6

	2				7		3						
24	1	35	4	14.0	3	12.2	2	8.3	1.	0.		0.1	0.0
	7		0.		5		3		0	3			3
	2		1		.		.						
	2				0		6						
30	9	30	3	10.9	4	13.3	1	5.5	0.	0.		0.3	0.0
	0		6.		4		8		1	03			9
	0		6		.		.						
					4		4						
июн	8	33	2	9.4	4	16.2	2	6.6	1.	0.		0.4	0.1
я 5	2		8.		9		0		7	6			
	5		4		.		.						
					3		0						
12	1	33	2	9.3	4	16.2	2	6.6	2.	0.		0.8	0.3
	3		8.		9		0		2	7			
	1		0		.		.						
	4				0		0						
19	9	37	3	11.9	5	19.3	1	5.4	0.	0.		0.2	0.0
	1		2.		2		4		6	3			7
	7		4		.		.						
					3		5						
28	8	42	3	12.8	5	23.7	1	4.9	0.	0.		0.4	0.2
	0		0.		6		1		7	3			
	2		5		.		.						
					4		7						
2	1	56	1	9.2	5	31.9	2	10.3	1.	0.		1.2	0.7
июл	0		6.		7		5		2	7			
я	6		5		.		.						
	2				1		6						
9	1	51	1	8.9	5	30.1	2	11.1	0.	0.		0.8	0.4
	2		7.		9		1		8	4			
	4		6		.		.						
	5				1		8						
16	9	69	1	12.0	6	45.8	1	10.8	0.	0.		0.2	0.1
	7		7.		6		5		2	1			
	4		5		.		.						
					4		7						
23	1	58	2	12.6	6	38.9	9	5.5	1.	0.		0.2	0.1
	1		1.		7		.		5	9			
	5		7		.		5						
	6				2								
30	8	54	2	10.7	6	34.6	1	6.8	1.	0.		—	—
	0		0.		5		2		4	7			

	2		2		.		.					
					4		8					
авгу	9	52	2	11.3	6	34.9	9	4.9	1.	0.	0.3	0.2
ста.	1		1.		7		.		0	5		
6	0		7		.		7					
					3							
сен	8	51	2	11.7	6	33.5	9	4.9	0.	0.	0.4	0.2
тяб	1		3.		5		.		9	5		
ря.	5		0		.		8					
6					3							
октя	6	62	2	16.3	6	39.9	8	5.2	0.	0.	—	—
бря.	2		6.		4		.		6	4		
5	5		4		.		5					
					4							
ноя	8	58	2	13.0	6	38.5	9	7.3	0.	0.	0.5	0.2
бря.	0		2.		6		.		9	5		
4	0		5		.		6					
					4							
188												
9												
10	7	—	2	—	5	—	1	—	1.	—	0.6	—
Апр	0		9.		3		4		2			
еля	0		8		.		.					
					3		8					
Ию	9	71	2	20.0	5	35.6	1	9.1	8.	5.	0.6	0.4
нь 6	0		8.		0		2		2	8		
	0		2		.		.					
					1		9					
Авгу	6	62	3	18.9	4	27.4	1	9.4	9.	5.	0.4	0.2
ста.	7		0.		4		5		6	9		
1	0		6		.		.					
					2		2					
дек	7	63	3	22.0	3	24.1	1	7.1	13	8.	0.6	0.4
абр	3		6.		8		1		.3	7		
я. 4	1		0		.		.					
					3		3					
189												
0												
фев	6	51	3	16.5	3	15.3	1	5.6	26	13	0.5	0.2
рал	2		2.		0		1		.0	.2		
я. 2	2		3		.		.					
					1		1					
апр	5	48	3	17.5	2	11.7	9	4.5	28	13	0.6	0.3

еля	0	6.	4	.	.9	.9
30	0	5	.	4		
			5			

Результаты дальнейших исследований, которые мы здесь кратко приводим в табличной форме, показывают, что в этом эксперименте № I. мы не имеем дело с аномальным явлением у исключительного животного.

Номер Опыта	Количество белых кровяных телец		
	Перед спленэктомией	В конце первого года	В конце второго года
1	10,700	14,200	18,000
2	12,000	27,600	32,000
4	15,000	19,200	19,000
Средний	12,600	20,333	23,300

Оценив процентную долю отдельных видов белых кровяных телец, Курлофф получил следующий результат:

Ном ер	Перед операцией				В конце первого года				В конце второго года			
	Мно ерн ые зер нист ые клет ки	Лим фо- клет ки	Мон о- яде рны й	Эоз ин- офи л	Мно ерн ые зер нист ые клет ки	Лим фо- клет ки	Мон о- яде рны й	Эоз ин- офи л	Мно ерн ые зер нист ые клет ки	Лим фо- клет ки	Мон о- яде рны й	Эоз ин- офи л
1	478	378	196	117	423	156	210	170	657	441	169	520
	2	8	9		2	8	1		0	0	2	2
2	627	336	224	72	546	166	298	253	582	208	268	224
	6	0	4		4	15	0	9	4	61	8	0
4	671	525	259	450	656	100	368	96	710	300	213	754
	5	0	5		8	41	6		8	9	8	3

Из этих исследований мы делаем следующие выводы.

1. Селезенка не является незаменимым, жизненно важным органом для морской свинки, поскольку это животное переносит спленэктомию без потери здоровья, нормально развивается и хорошо набирает вес.
2. Гипертрофия и гиперплазия лимфатических желез, особенно брыжеечных, которые развиваются после операции, соответствуют лимфоцитозу, который проявляется в течение первого года после операции настолько постоянно, что его можно рассматривать как характерный признак отсутствия селезенки. Это увеличение может достигать двух и более раз. Следовательно, мы должны предположить, что дефицит функции селезенки может быть

восполнен лимфатической железистой системой. Несомненно, в исключительных случаях этот период лимфомии может продолжаться у некоторых животных годами; однако у большинства лимфомия уменьшается в течение первого года, и тогда действительно может вырабатываться субнормальное количество лимфоцитов.

3. Клетки костного мозга, напротив, и полинуклеарные псевдозозинофильные клетки не демонстрируют ни малейших изменений в течение первого года. Принимая во внимание, что в нормальных условиях эти клетки встречаются исключительно в костном мозге, и что воспаление у животных после удаления селезенки сопровождается острым псевдозозинофильным лейкоцитозом, точно так же, как и у нормальных животных, следует признать, что выработка и функция этого вида клеток совершенно независимы от селезенки. Следовательно, не может быть никаких сомнений в их миелогенной природе.

4. Особенно важно, чтобы мононуклеары и связанные с ними лейкоциты не подвергались увеличению. Поскольку эти клетки при нормальных обстоятельствах встречаются как в селезенке, так и в костном мозге, мы должны предположить, что в норме костный мозг также ответственен за большинство такого рода клеток в крови, и что дефицит вклада селезенки может быть легко покрыт слегка повышенной активностью костного мозга. Если бы доля селезенки была важна, то, исходя из общебиологических соображений, перепроизводство рассматриваемого типа клеток должно было бы происходить в замещающих органах.

5. Увеличение количества эозинофильных клеток, которое постоянно проявляется на второй год после операции, в высшей степени интересно и приводит к действительно огромному увеличению их абсолютного и относительного количества. Их процентное соотношение однажды возросло до 34,6%, а абсолютное количество составило в конце второго года в среднем в 30-50 раз больше первоначального (см. Таблицу).

Следовательно, из исследований Курлоффа следует, что селезенка морской свинки играет совершенно незначительную роль в образовании белых кровяных телец и что после спленэктомии в первый год компенсация происходит только в лимфатических узлах, за которыми на второй год следует значительное увеличение количества эозинофильных клеток. Следует еще раз особо подчеркнуть, что селезенка не имеет никакого отношения к образованию псевдозозинофильных полинуклеарных клеток, которые являются аналогами полинуклеарных нейтрофилов человека.

Как выглядят наблюдения за человеком в свете наблюдений Курлова, которые можно рассматривать как зависящие от особенностей конкретного вида животных?

Полностью аналогичный материал дают случаи, когда у здоровых людей вследствие травмы потребовалась спленэктомия. К сожалению, материал, доступный для этой цели, чрезвычайно редок; и было бы чрезвычайно ценно, если бы изменения крови в таком случае систематически изучались в течение ряда лет. Мы сами начали наши наблюдения за двумя пациентами непосредственно после операции, но не смогли продолжить их, поскольку смерть наступила в течение первой недели после экстирпации. До настоящего времени было опубликовано только семь случаев разрыва селезенки с последующей спленэктомией, как указано в сборнике случаев v. Век. Только в двух из этих семи случаев, в одном у Рикера (Бреслау) и в другом у В.

Бека (Карлсруэ), было достигнуто излечение. Благодаря любезности вышеупомянутых джентльменов мы смогли исследовать образцы, взятые у этих двух пациентов.

В случае В. Бека операция была проведена 15 июня 1897 года. Мы получили сухой препарат крови примерно через 6 месяцев после операции. Исследование показало значительную лимфомию: основная масса лимфоцитов принадлежала к более крупным видам: количество эозинофильных клеток определенно не было увеличено. По другим причинам точный численный анализ провести не удалось. Мы надеемся, что сможем проследить за дальнейшим ходом этого дела.

Во втором случае операция была проведена 17 мая 1892 года доктором Рикером из Бреслау по поводу травмы и позже описана. Мы рассчитывали на старые и свежие препараты. Следует отметить, что этот случай не является простым, поскольку вскоре после спленэктомии была произведена ампутация бедра из-за гангрены.

Мы нашли следующие цифры.

Препараты от	Многоядерный	Лимфоциты	Эозинофил	Крупная моноядерная
12 Июня 1892 г.	81.9%	15.9%	1.3%	—
11 октября 1892 г.	80.0%	13.7%	4.0%	1.7%
Сентябрь 1897 года	56.8%	33.1%	3.5%	1.5%

Приходится очень сожалеть, что в нашем распоряжении были сухие препараты только в начале и в конце пятилетнего периода наблюдений. Из статьи Рикера следует, что в этом случае лимфоцитоз установился сам собой через месяц после операции и продолжался очень долго, точно так же, как Курлофф обнаружил в некоторых экспериментах на животных. Увеличение количества полинуклеаров является ненормальным настолько же, насколько незначительным является увеличение количества лимфоцитов; и в этом случае увеличение количества лимфоцитов было заметно после окончания пятого года. В этот период эозинофильные клетки колеблются около верхней границы нормы. Из всего, что нам известно, вполне вероятно, что их число тем временем претерпело промежуточный рост.

Чаще встречаются случаи, когда спленэктомия проводилась по причине заболевания селезенки. Среди них самые четкие результаты *априори* следует ожидать при кистах селезенки, поскольку часть селезенки, не затронутая образованием кисты, часто имеет вполне нормальную структуру и, следовательно, физиологически активна. С другой стороны, удаление хронических опухолей селезенки может не иметь значения для состояния крови, поскольку функция селезенки, возможно, уже давно была нарушена патологическими изменениями.

Среди этих случаев мы должны в первую очередь упомянуть хорошо известное и тщательно расследованное дело Б. Креди. У мужчины 44 лет была удалена селезенка из-за большой кисты селезенки. В течение двух месяцев после операции развилось полностью лейкозное состояние крови, вызванное исключительно увеличением количества лимфоцитов, как видно из результатов Кредэ и таблицы, содержащейся в его статье. Примечательно также, что через четыре недели после операции появился болезненный рыхлый отек всей щитовидной железы, который сохранялся с вариациями в течение почти четырех месяцев. С общим выздоровлением

пациента этот показатель сократился до небольшого остатка. Далее мы замечаем, что это очень интересное увеличение щитовидной железы, которое, несомненно, находится в теснейшей связи со спленэктомией, тем не менее, не является постоянным сопровождением этой операции, как, например, в случае с В. Беком, где его не было.

Самая последняя работа по экстирпации селезенки при опухолях принадлежит Хартманну и Васкесу. В результате своих исследований авторы приходят к следующим выводам:

1. Небольшое послеоперационное увеличение количества красных кровяных телец и истинный острый гиперлейкоцитоз возникают и быстро проходят.
2. Гемоглобиновый эквивалент тельцов сначала снижается, но постепенно восстанавливает свое первоначальное значение.
3. Через 4-8 недель после этого устанавливается лимфоцитоз различной продолжительности.
4. Позже, по прошествии многих месяцев, возникает умеренная эозинофилия.

Мы сами смогли расследовать три убедительных случая.

Первым был пациент, которого мы сами смогли исследовать благодаря любезности доктора А. Нойманна. Селезенка пациента была удалена Э. Ханом из-за эхинококка 5 февраля 1895 года. Вполне можно предположить, что до операции селезенка больше не выполняла свою нормальную функцию. 2 сентября 1897 года мы обнаружили следующие числовые соотношения:

Полинуклеарный нейтрофил	76.5%,
Лимфоциты	18.4%,
Эозинофил	3.4%,
Крупная моноядерная	1.1%,
Тучные клетки	0.4%.

Таким образом, состояние, которое было вполне нормальным. В этой связи следует упомянуть, что в то время существовал зарождающийся легочный туберкулез, которому мы должны приписать увеличение полинуклеарных элементов и без которого процентное содержание лимфоцитов и эозинофилов, возможно, было бы выше.

Информацией о двух других случаях мы обязаны доброте профессора Йоунеску из Бухареста. В одном случае речь шла о мужчине около 40 лет, которому 27 сентября 1897 г. была проведена спленэктомия по поводу увеличенной селезенки. Исцеление первым усилием. Количество белых кровяных телец постоянно увеличивалось. Соотношение белого и красного составляло от 1:120 до 1:130, среднее количество красных составляло 3 000 000. Наше собственное исследование препаратов, полученных примерно через два месяца после операции, показало отчетливую лимфому, а также преобладание более крупных лимфоцитов. Количество эозинофилов и тучных клеток было явно увеличено. Мы не можем привести более точные числовые данные, поскольку присланные нам препараты не распространялись с достаточной регулярностью.

От второго пациента, которому также была сделана операция по поводу увеличения селезенки, мы, к сожалению, получили только сильно поврежденные препараты. Тем не менее, многое можно было установить с уверенностью — значительного увеличения лимфоцитов не было. Напротив, эозинофилы были отчетливо увеличены, тучные клетки - в меньшей степени. Вероятно, увеличение обоих последних типов клеток не было следствием одной только экстирпации селезенки, а скорее выражением реактивных изменений, которые уже начались до операции из-за нарушения функции селезенки.

Случаи спленэктомии такого рода являются переходными к хроническим заболеваниям селезенки. Последнее представляет большие трудности, поскольку никто никогда не знает, насколько сильно при большинстве хронических заболеваний другие органы повреждены или подвержены влиянию общей болезни.

Увеличение количества лимфоцитов, при условии, что поражение лимфатических желез может быть исключено, следует относить к функциональному поражению селезенки.

С другой стороны, увеличение количества эозинофильных клеток, связанное с хронической опухолью селезенки, аналогично вторичной реакции костного мозга Курлоффа. Такие случаи часто встречаются в литературе. Например, Мюллер и Ридер приводят три случая опухоли селезенки, вызванной врожденным сифилисом, циррозом печени, новообразованием в полости черепа, и в которых количество эозинофилов составило 12,3%, 7,0% и 6,5% соответственно. В трех случаях острой опухоли селезенки при брюшном тифе был обнаружен показатель 0,31% при максимуме 0,82%. Эти авторы уже поднимали вопрос: "связано ли увеличение количества эозинофильных клеток с опухолью селезенки или костного мозга? Возможно, функциональная активность последнего опосредованно повышается, чтобы соответствовать более или менее полному исключению селезенки из процесса образования крови; поскольку Эрлих отчетливо утверждал, что вероятным местом образования эозинофильных клеток является костный мозг".

Из того, что было выдвинуто, теперь не может оставаться сомнений в том, что вопрос был решен исключительно в пользу Эрлиха.

Но каковы же тогда физиологические функции селезенки, поскольку этот орган не нужен для поддержания жизни? Несомненно, его главной обязанностью является поглощение большей части разлагающихся фрагментов красных и белых кровяных телец в кровотоке, так что этот ценный материал не совсем теряется для организма. Таким образом, Понфик обнаружил, что после разрушения красных кровяных телец селезенка занимает часть их "теней", и по этой причине называет опухоль селезенки сподогенной опухолью селезенки (отподос, ruins). Эрлих сделал соответствующее наблюдение для продуктов распада белых кровяных телец и доказал, что опухоль селезенки, возникающая при многих инфекционных заболеваниях и при отравлении фосфором, в значительной степени вызвана тем, что паренхима селезенки поглощает остатки протоплазмы нейтрофилов.

Вопрос об отношении селезенки к свежему образованию красных кровяных телец является проблемой сравнительной анатомии. Наблюдения по этому поводу, сделанные на одном виде животных, безусловно, не могут претендовать на достоверность для других видов. У низших позвоночных, таких как рыбы, лягушки, черепахи, а также у птиц, кроветворная активность селезенки выражена и имеет большое значение. С другой стороны, у млекопитающих в

некоторых случаях эта функция не может быть продемонстрирована, а в других - лишь в очень малой степени. В селезенке нормальных мышей эритроциты с ядрами наблюдаются в относительно большом количестве; у кролика они менее многочисленны и часто обнаруживаются лишь с трудом. У собаки они появляются только после анемии от потери крови, в норме они отсутствуют. В селезенке человека эритроциты с ядрами не обнаруживаются в норме или в случаях тяжелой анемии, но исключительно при лейкозных заболеваниях. У. Габби в своей недавно опубликованной работе о гемолитической функции селезенки также подчеркивает разницу между различными видами животных. У морских свинок он обнаружил, что селезенка действует в основном как поглотитель красных кровяных телец; у кроликов - в незначительной степени. Следовательно, после удаления селезенки у морских свинок количество красных кровяных телец увеличилось на 377 000 в кубическом миллиметре, а количество гемоглобина - на 8,2%. После спленэктомии у кроликов увеличение этих показателей отсутствует.

Кратко резюмируя наш анализ представленных нам фактов, мы должны сказать, что значение селезенки для производства белых кровяных телец ни в коем случае не может быть значительным, и что если эти клетки действительно вырабатываются ею, они должны быть свободны от грануляций. Таким образом, селезенка функционально находится в более тесной связи с лимфатической системой желез, чем с костным мозгом. Селезенка не имеет ни малейшей связи с обычным лейкоцитозом^[14].

(β) Лимфатические железы.

Поскольку экспериментально невозможно предотвратить участие лимфатических желез в целом в образовании крови, мы почти полностью зависим от клинических и анатомических исследований в выяснении их функции.

Со времени определения лимфоцитов Вирховым было признано, что лимфоциты крови, как мелкие, так и более крупные, идентичны лимфоцитам лимфатических желез и остальной лимфатической системы. Это подтверждается полным совпадением общих морфологических характеристик, окрашивающих свойств протоплазмы и ядра, а также отсутствием грануляций.

Богатый клинический опыт свидетельствует о том, что лимфоциты крови действительно возникают из лимфатической системы. Эрлих ранее наблюдал, что, когда обширные участки лимфатической железистой системы выводятся из строя из-за новообразований и подобных причин, количество лимфоцитов может значительно уменьшиться. С тех пор эти наблюдения были подтверждены различными авторами. Например, Рейнбах описывает несколько случаев злокачественной опухоли, в частности саркомы, при которой процент лимфоцитов, который в норме составляет около 25%, был очень значительно снижен; в одном случае лимфосаркомы шеи они составили всего 0,6% от общего количества. Эти состояния довольно легко и естественно объясняются исключением лимфатических желез. Сторонникам точки зрения, что лимфоциты являются ранними стадиями всех белых кровяных телец, трудно согласовать это с этими фактами. Согласно их схеме, низкое количество лимфоцитов в таких случаях должно объясняться их необычно быстрой трансформацией в полинуклеарные элементы — старые формы; или, по выражению Ускоффа, слишком быстрым старением лимфоцитов.

Дальнейшие доказательства происхождения лимфоцитов крови из лимфатических желез должны быть получены из тех случаев, в которых мы обнаруживаем увеличение количества

лимфоцитов в крови. Эти "лимфоцитозы" возникают, по сравнению с другими лейкоцитозами, относительно редко. При определенных состояниях, при которых проявляется гиперплазия лимфатического железистого аппарата, мы часто наблюдаем сначала увеличение количества лимфоцитов в крови. Эрлих и Каревски в какой-то неопубликованной работе совместно исследовали большое количество типичных случаев злокачественной лимфомы и смогли постоянно наблюдать лимфоцитоз, который в некоторых случаях был высокой степени и носил почти лейкозный характер.

Опираясь на эти факты, Эрлих и Вассерман (*Dermatolog. Zeitschr.* Vol. i., 1894) поставил диагноз *in vivo* злокачественной лимфомы при редком кожном заболевании, главным образом по абсолютному увеличению одних только лимфоцитов, хотя отек желез не прощупывался. Вскрытие показало, что основным заболеванием было увеличение забрюшинных лимфатических узлов до размеров шишек размером с кулак.

Лимфоцитоз после экстирпации селезенки также относится к этой категории, поскольку в этих случаях всегда наблюдается опосредованное увеличение лимфатических узлов.

Исследуя условия, при которых у здоровых людей повышенное количество лимфоцитов попадает в кровоток, мы должны в первую очередь обратить внимание на пищеварительный канал, стенка которого содержит толстый слой лимфатической ткани. Согласно результатам Ридера, соотношение лимфоцитов к полинуклеарам практически нормальное при лейкоцитозе пищеварения, на самом деле лимфоцитов довольно много. С другой стороны, эозинофилы демонстрируют заметное относительное снижение этого состояния. Следовательно, лейкоцитоз при пищеварении существенно отличается от других видов, при которых количество нейтрофильных элементов в основном увеличено. Одновременное увеличение количества лимфоцитов и полинуклеаров, несомненно, вызвано суперпозицией повышенного количества лимфоцитов и обычного лейкоцитоза, вызванного усвоенными продуктами метаболизма.

Влияние пищеварительного тракта еще более очевидно при некоторых заболеваниях, особенно при кишечных заболеваниях младенцев. Здесь наблюдается значительное увеличение количества лимфоцитов в кровотоке. Таким образом, Вайс обнаружил значительное увеличение количества белых кровяных телец при простом катаре желудка и кишечника, что характеризовалось основными признаками лимфоцитоза.

Коклюш, согласно недавним наблюдениям Менье, также относится к небольшому числу заболеваний, которые сопровождаются выраженной лимфомией. В судорожный период этого заболевания увеличиваются как полинуклеарные клетки, так и лимфоциты, причем последние преобладают в количестве. Количество первых клеток увеличивается в два раза, лимфоцитов - в четыре раза по сравнению с их нормальным количеством. Несомненно, что и в этих случаях лимфоцитоз обусловлен стимуляцией и отеком трахеобронхиальных желез.

Увеличение количества лимфоцитов в результате химических раздражителей встречается чрезвычайно редко, хотя, как хорошо известно, большое количество веществ (бактериальные продукты, белки, нуклеины, органические экстракты и т.д.) может вызвать полинуклеарный лейкоцитоз. В довольно единичных случаях наблюдалось увеличение количества лимфоцитов в крови вследствие инъекции туберкулина лицам, больным туберкулезом. (Э. Гравиц.) Из редкости этих случаев едва ли можно сомневаться, что здесь также играет роль туберкулезное

заболевание желез, так что повышенная иммиграция лимфоцитов вызвана не химическим свойством туберкулина, а обширной специфической реакцией пораженных желез.

До сих пор в литературе упоминалось только одно вещество, способное само по себе вызывать лимфоцитоз. Вальдштейн утверждает, что он вызвал путем инъекции пилокарпина лимфому, которая прогрессирует с увеличением количества инъекций.

Таким образом, происхождение лимфоцитоза также резко отличается от происхождения обычного лейкоцитоза, который заключается в увеличении количества нейтрофильных элементов. В то время как последнее, по общему признанию, является выражением хемотаксического действия и возникает в результате воздействия растворимых веществ на костный мозг на расстоянии, лимфоцитоз обусловлен локальной стимуляцией определенных железистых областей. Так, при лейкоцитозе пищеварения, при кишечных заболеваниях у детей мы относим его к возбуждению лимфатического аппарата кишечника, при туберкулиновой лимфомии мы признаем главным образом реакцию пораженных лимфатических желез. Следовательно, мы приходим к выводу, что лимфоцитоз появляется, когда повышенная циркуляция лимфы происходит в более или менее расширенной области лимфатических желез, и когда вследствие увеличенного притока большее количество элементов механически вымывается из лимфатических желез. Пилокарпиновый лимфоцитоз не противоречит этой точке зрения, поскольку пилокарпин вызывает необычайные, хотя и временные изменения в распределении воды, в результате чего увеличивается приток в кровь жидкости, содержащей лимфатические клетки. Поэтому мы рассматриваем лимфоцитоз как результат механического процесса, в то время как лейкоцитоз является выражением активной хемотаксической реакции многоядерных элементов.

Эта точка зрения находит свое лучшее подтверждение в том факте, что полинуклеарные лейкоциты обладают оживленным амбоидным движением, которого совершенно нет в лимфоцитах.

Что соответствует отсутствию сократительной способности лимфоцитов, также наблюдается, что при воспалительных процессах, в отличие от полинуклеарных нейтро-и оксифилов, лимфоциты не способны проходить через стенку сосуда. Очень интересный эксперимент на эту тему был описан Нейманом много лет назад. Нейман вызвал нагноение у пациента с лимфолейкозом, у которого в крови содержалось лишь очень небольшое количество полинуклеарных клеток. Исследование гноя показало, что он состоял исключительно из полинуклеарных клеток и что ни один лимфоцит не попал в экссудат, хотя этот вид клеток в большом количестве присутствовал в крови.

Гистологическое исследование всех свежих воспалительных процессов, при которых обнаруживаются преимущественно полинуклеарные элементы, приводит к соответствующим результатам. Хорошо известно, что на более поздней стадии воспаления возникает мелкоклеточная инфильтрация, по-видимому, состоящая из лимфоцитов; тем не менее это ни в малейшей степени не доказывает, что эти лимфоциты эмигрировали сюда из кровеносных сосудов. Здесь не место вступать в очень обширные споры по этому вопросу. Мы довольствуемся ссылкой на самую последнюю очень обстоятельную статью Рибберта. Рибберт рассматривает эти очаги мелкоклеточной инфильтрации как аналоги лимфатических узлов и объясняет их происхождение увеличением в размерах очагов лимфатической ткани, которые обычно присутствуют, хотя и находятся в состоянии, но слабо развиты.

Следовательно, из клинических и морфологических исследований, а также из наблюдений за воспалительными процессами следует, что лимфоциты никоим образом не связаны с полинуклеарными лейкоцитами. Мы достигнем того же результата другим способом в следующем разделе.

(γ) Костный мозг.

Селезенка и лимфатические железы сначала рассматривались как единственные места образования кровяных телец. Почти одновременные исследования Неймана и Биззоzero впервые привлекли всеобщее внимание к важности костного мозга. Эти авторы показали, что там образуются ранние стадии красных кровяных телец; открытие, которое было быстро и общепризнано и которое вскоре стало полезным в патологии благодаря наблюдениям Конхейма и других. В этой связи большое значение имело наблюдение, что после сильной потери крови жировой костный мозг крупных полых костей снова превращается в красный костный мозг, поскольку это свидетельствует о повышенных требованиях к регенеративной функции костного мозга.

Мы не знаем о втором месте образования красных кровяных телец у человека. Однако у других млекопитающих, как мы упоминали выше (см. стр. 99), селезенка также может принимать небольшое участие в производстве эритроцитов. Тип, которому соответствует нормальное кроветворение у взрослых, и отклонения от него, проявляющиеся при пернициозной анемии, были описаны в главе о красных кровяных тельцах. Там же была описана точка зрения Эрлиха о том, что кроветворение при пернициозной анемии принадлежит к другому типу, аналогичному эмбриональному.

Следовательно, в этом разделе мы должны иметь дело главным образом с белыми кровяными тельцами и их связью с костным мозгом. У человека, как и у большого числа животных (например, обезьяны, морской свинки, кролика, голубя и так далее), костный мозг проявляет ту особенность, что вырабатываемые им клетки имеют специфическую грануляцию, что резко контрастирует с лимфатической системой желез, которая содержит элементы, свободные от гранул, у всего ряда животных.

Гранулированные клетки костного мозга делятся на две группы.

Первая группа клеток со "специальными гранулами" очень важна, поскольку она является характеристикой для определенных видов животных. В зависимости от класса животных они обладают различными тинкториальными и морфологическими свойствами. Например, у человека и обезьяны есть грануляция нейтрофильных клеток; у морской свинки и кролика - псевдоэозинофильная грануляция, описанная Курлоффом; у птиц мы находим две специфические грануляции, присутствующие бок о бок, которые обе являются оксифильными, и из которых одна внедрена в протоплазму в кристаллической форме, а другая в форме гранул.

Исследованные до сих пор виды специальных гранулятов обладают общим свойством, заключающимся в том, что они окрашиваются кислотными и нейтральными красителями соответственно; они демонстрируют гораздо меньшее сродство к основным красителям. Тот факт, что они значительно превосходят другие элементы костного мозга у всех классов животных, свидетельствует о важности этих гранул.

Вторая группа клеток костного мозга содержит гранулы, которые мы находим у всего ряда позвоночных, от лягушки до человека, и которые, следовательно, не характерны ни для одного вида животных. Это (1) эозинофильные клетки, (2) базофильные тучные клетки.

Свободные от гранул формы костного мозга состоят в основном из мононуклеарных клеток различного типа. Они далеко не так многочисленны и не так важны, как гранулированные, особенно в качестве первой и преобладающей группы.

Среди форм, не содержащих гранул, особого упоминания заслуживают гигантские клетки, поскольку они являются почти постоянной составляющей костного мозга млекопитающих. Согласно недавним исследованиям Пульезе, гигантские клетки значительно увеличиваются после экстирпации селезенки у ежа - органа совершенно необычайных размеров у этого животного и, несомненно, поэтому обладающего важными гематопозитическими функциями.

Пульезе утверждает, что у ежа после спленэктомии гигантские клетки с ядрами переходят в лейкоциты путем амитотического ядерного деления. К сожалению, в его предварительном сообщении нет упоминаний о гранулах клеток костного мозга.

При исследовании окрашенного сухого препарата костного мозга морской свинки, кролика, человека и т.д. видно, что характерные мелкозернистые клетки присутствуют на всех стадиях развития, от мононуклеарных через переходные к полинуклеарным (полиморфноядерным) формам, с которыми мы встречаемся в циркулирующей крови. Один взгляд на препарат такого рода показывает, что костный мозг, несомненно, является фабрикой, где типичные полинуклеарные клетки непрерывно формируются из мононуклеаров, содержащих гранулы.

Здесь также можно наблюдать тот же процесс созревания в многоядерных эозинофильных лейкоцитах.

Эрлиху удалось с помощью специального дифференциального окрашивания представить доказательство того, что структура грануляций изменяется во время метаморфозы мононуклеарных клеток в полинуклеарные. В молодых гранулах заметна часть базофила, которая становится все менее и менее заметной по мере взросления клетки.

Псевдоэозинофильные гранулы мононуклеарных клеток, например, морской свинки, окрашиваются в синевато-красный цвет эозинметиленовым синим после длительного закрепления в перегретом паре: на переходных стадиях эта примесь постепенно теряется и, наконец, полностью исчезает в гранулах полинуклеарных лейкоцитов, которые окрашиваются в чисто красный цвет. Аналогичные наблюдения можно провести в эозинофильных клетках человека и животных, а также в нейтрофилах человека. Следовательно, можно даже решить, принадлежала ли изолированная гранула старой или молодой клетке.

По-прежнему невозможно с уверенностью судить о скорости, с которой происходит созревание мононуклеарных клеток в полинуклеарные, или, кроме того, решить, всегда ли созревание гранул происходит параллельно по времени созреванию всей клетки. На основании наших наблюдений мы бы предположили, что в целом эти два процесса протекают параллельно, но что в особых случаях морфологическое созревание клетки может протекать быстрее, чем созревание гранул. Особенно легко наблюдать этот момент в эозинофильных клетках. Эрлих уже упоминал в своей первой статье (1878), что наряду с типичными гранулами эозинофилов часто обнаруживаются изолированные гранулы, которые демонстрируют отклонение в тинкториальных свойствах: например, они окрашиваются в черный цвет в эозин-аурантия-

нигрозине; в эозин-метиленовом синем от голубовато-красного до чистого синего. Эрлих уже описывал их как молодые элементы в своей первой статье. Те же различия, более резко выраженные при лейкозе, обнаруживаются даже в циркулирующей крови, как в группе нейтрофилов, так и в группе эозинофилов. Эрлих неоднократно обнаруживал в лейкозной крови полинуклеарные эозинофильные клетки, гранулы которых следует рассматривать почти исключительно как молодые формы[15].

Эрлих рассматривал их как типичные примеры относительного ускорения морфологического созревания клеток по сравнению с развитием гранул.

В нормальной крови мы находим только зрелые формы специфических гранулированных клеток костного мозга. Мононуклеарные и переходные формы группы нейтрофилов при нормальных обстоятельствах не попадают в кровоток.

Эрлих считал мононуклеарные нейтрофильные гранулированные клетки характерными для костного мозга, поскольку они встречаются исключительно в костном мозге, никогда в селезенке или лимфатических узлах, и по этой причине назвал их "миелоцитами", κατ' ἐξοχήν[16]. Когда миелоциты, независимо от их размера, появляются в значительном количестве в крови взрослого человека, почти всегда присутствует лейкемия миелогенной природы. (Об очень редких исключениях из этого правила, которые, следует добавить, никогда нельзя спутать с лейкемией, см. стр. 77, 78.)

Точно такие же условия характерны для эозинофильных клеток, поскольку одноядерные формы, которые можно назвать эозинофильными миелоцитами, встречаются почти исключительно в лейкозной крови. Эти формы, которые были впервые распознаны Х. Ф. Мюллером, однако, имеют меньшее значение, поскольку при миелогенной лейкемии основную часть чужеродной примеси крови составляют миелоциты Эрлиха.

Из этих наблюдений можно сделать очень важные выводы по интересному вопросу о лейкоцитозе. Принимая во внимание, что полинуклеарные нейтрофильные клетки развиваются и накапливаются только в костном мозге, что при обычном лейкоцитозе в кровотоке увеличивается количество только полинуклеарных форм, очевидно, что лейкоцитоз является чисто функцией костного мозга, на чем Эрлих всегда настаивал со всей отчетливостью. Только исходя из этого предположения, часто внезапное появление лейкоцитоза, которое так часто наблюдалось в патологических и экспериментальных условиях, может быть удовлетворительно объяснено. В этих случаях промежуток времени, часто составляющий всего несколько минут, слишком короток для того, чтобы было возможно новое образование лейкоцитов; должны быть места, в которых эти клетки уже полностью сформированы и способны оттуда эмигрировать при любом подходящем раздражителе. Это место единственное, и оно является единственным костным мозгом. Здесь все мононуклеарные формы постепенно созревают до многоядерных сократительных клеток, которые подчиняются каждому хемотаксическому стимулу путем эмиграции и которые, таким образом, вызывают внезапный лейкоцитоз.

Таким образом, костный мозг выполняет, среди прочего, чрезвычайно важную функцию защитного органа, с помощью которого можно быстро и энергично бороться с определенными вредными воздействиями, воздействующими на организм. Точно так же, как на пожарной станции, многочисленные средства помощи постоянно находятся в готовности немедленно отреагировать на сигнал тревоги с любой стороны.

Мы хотим еще раз подчеркнуть, что крупные мононуклеарные лейкоциты и переходные формы нормальной крови не участвуют в увеличении обычного лейкоцитоза; при лейкоцитозе высокой степени их относительное количество действительно может быть снижено вследствие исключительного увеличения количества полинуклеарных клеток. Таким образом, оказывается, что эти элементы не реагируют на хемотаксические стимулы и что, возможно, они попадают в кровь совершенно иными путями, чем полинуклеары.

Мы полагаем, что эти негранулированные мононуклеарные клетки человека следует рассматривать как аналогичные клеткам морской свинки, описанным Курлоффом (см. стр. 86). Однако мононуклеарные клетки человека в конечном итоге трансформируются в гранулированные нейтрофильные клетки, в то время как клетки Курлоффа остаются свободными от гранул в ходе их метаморфозы. При остром лейкоцитозе у морской свинки увеличиваются только псевдоэозинофильные полинуклеарные клетки, которые как таковые выходят из костного мозга, но не полинуклеарные негранулированные формы, которые, однако, медленно достигают зрелости в крови. Таким образом, особенности крови морской свинки, в которой можно распознать два вида полинуклеарных клеток, проливают свет на соответствующие состояния в крови человека. Провести различие в последнем случае сложнее, поскольку в этом случае не очевидно, что полностью сформированные полинуклеарные нейтрофильные лейкоциты имеют двойное происхождение: большинство полностью сформированных попадает из костного мозга в кровь, и только значительно меньшее количество достигает зрелости в кровотоке из мононуклеарных и переходных форм.

Пока нельзя сделать определенного заявления относительно мест образования негранулированных крупных мононуклеарных лейкоцитов.

Курлофф продемонстрировал, что у морской свинки эти клетки присутствуют как в костном мозге, так и в селезенке, но что после экстирпации селезенки абсолютное их количество не меняется. Таким образом, костный мозг морской свинки также может сохранять баланс крупных мононуклеарных негранулярных клеток в крови.

Показатели, которые мы обнаружили при наших исследованиях крови у человека после спленэктомии, также были в норме. Тогда мы, несомненно, можем предположить, что крупные мононуклеарные бесзернистые клетки крови человека также возникают по большей части из костного мозга. В этой ткани их можно выделить в смеси различных видов клеток лишь с величайшим трудом из-за их небольшого количества и весьма незначительных характерных свойств. Следовательно, точное исследование их происхождения, вероятно, могло бы быть успешным только в том случае, если бы было возможно экспериментально вызвать заболевание, при котором эти формы, в частности, претерпевали значительное увеличение. Этот прогресс не совсем безнадежен, поскольку у человека на постфебрильной стадии кори наблюдается, по крайней мере, абсолютное увеличение количества крупных мононуклеарных клеток.

На основании только микроскопических исследований мы приходим к выводу, что костный мозг, безусловно, является наиболее важным из органов кроветворения, поскольку его функция заключается исключительно в производстве красных кровяных дисков, а также главной группы белых кровяных телец - полинуклеарных нейтрофилов.

Физиологическое экспериментальное исследование функций костного мозга сопряжено с непреодолимыми трудностями. Удаление всего костного мозга или только больших его частей является невозможной операцией. Мы также не можем приписать никакой ценности исследованиям, которые пытаются получить результат путем сравнительного подсчета артериальной и венозной крови в области костного мозга. J. P. Roietzky, работающий под руководством Ускоффа, недавно произвел подсчеты такого рода у собаки из питательной артерии большеберцовой кости и соответствующей вены. Он обнаружил, что количество белых кровяных телец в вене немного больше, что, с другой стороны, абсолютное количество "молодых кровяных телец" (Uskoff), т.е. лимфоцитов, значительно уменьшилось, в то время как количество "зрелых" кровяных телец, которые по большей части соответствуют нашим многоядерным, значительно увеличилось. Он приводит следующую таблицу:

Общее количество	Молодые тельца	Зрелые тельца	Старые тельца
Артериальная кровь 15000	1950 (13%)	840 (5.6%)	12210 (81%)
Венозный " 16400	656 (4.0%)	2788 (17.0%)	12956 (79.0%)

Аргумент, основанный на таких цифрах, предполагает, что функция костного мозга непрерывна; предположение, которое Ускофф, похоже, действительно делает.

Но если костный мозг постоянно поглощает лимфоциты в такой степени, совершенно непонятно, как может сохраняться нормальное состояние крови, принимая во внимание объем костного мозга и скорость кровообращения. Все данные действительно указывают на то, что, напротив, костный мозг выполняет свои функции прерывисто, поскольку элементы непрерывно достигают зрелости в костном мозге, как мы объяснили выше, но они эмигрируют только в определенное время в результате химических раздражителей. Из этого рассмотрения *априори* очевидно, насколько неубедительными должны быть результаты экспериментов, подобных экспериментам Роецки[17].

Гораздо более важными для выяснения функции костного мозга являются клинические наблюдения за случаями, когда значительные участки костного мозга замещаются тканью другого вида. Наблюдения по этому вопросу лучше всего разделить на две группы: 1. злокачественные опухоли костного мозга, 2. так называемые острые лейкозы.

К сожалению, пока имеется очень мало доступных наблюдений за первой группой. Еще реже встречаются случаи, когда при необходимости весь костный мозг был подвергнут исчерпывающему исследованию, которое само по себе дает адекватное представление о степени дефекта.

Среди изменений костного мозга, возникающих в результате опухолей, можно выделить две группы, в зависимости от характера состояния крови. Примером первого типа является случай Нотнагеля, опубликованный в его работе об оссиумной лимфадении. Здесь при жизни в крови проявлялись, в основном, признаки простой тяжелой анемии; но вдобавок выделялись нормобласты, мелкие клетки костного мозга и умеренный лейкоцитоз. Вскрытие, при котором вся костная система подвергалась систематическому тщательному исследованию, показало полную атрофию костного мозга и замещение его опухолевыми образованиями. В этом случае состояние крови *in vivo* удовлетворительно объясняется отсутствием функции костного мозга.

Нотнагель предположил, что образование скудноядерных красных кровяных телец происходит опосредованно в селезенке, а лейкоцитов - в лимфатических железах.

Во второй серии, к которой относятся случаи Израэля и Лейдена, а также недавно опубликованный случай Дж. Эпштейна из палаты Нойссера, в крови обнаруживаются, помимо обычных анемических изменений, другие аномалии, которые свойственны частично пернициозной анемии, частично миелогенному лейкозу. В случае Эпштейна с метастатической карциномой костного мозга была обнаружена значительная анемия с многочисленными зародышевыми красными кровяными тельцами как нормо-, так и мегалобластного типа; их ядра имели самые странные формы не только из-за типичного ядерного деления, но и из-за ядерной дегенерации. Количество белых кровяных телец было значительно увеличено, их соотношение к красному составляло от 1/25 до 1/40; увеличение касалось в основном крупных мононуклеарных форм, которые по большей части содержали нейтрофильные грануляции и поэтому должны были называться миелоцитами. Во всех образцах были обнаружены только две эозинофильные клетки[18].

Объяснение картины крови такого рода, помимо чисто анемических изменений, отнюдь не простое, как справедливо замечает Эпштейн. Появление миелоцитов легче всего объяснить прямой стимуляцией оставшегося костного мозга окружающими опухолевыми массами. При этом механический фактор играет меньшую роль, чем химические продукты метаболизма опухолевых масс, которые сначала действуют на прилегающую ткань в особенно сильной концентрации, а также отрицательным хемотаксическим образом на блуждающие клетки. Эта точка зрения подтверждается тщательной работой Райнбаха по изучению поведения лейкоцитов в злокачественных опухолях. Из 40 исследованных случаев только в одном, при лимфосаркоме, осложненной туберкулезом, в крови были обнаружены миелоциты, составляющие примерно 0,5-1,0% белых кровяных телец. Вскрытие показало отдельные желтовато-белые очаги роста в костном мозге, достигающие размера шестипенсовой монеты. Принимая во внимание, что ни в одном из других 39 случаев не были обнаружены миелоциты, можно без колебаний объяснить их присутствие в крови в этом единственном случае метастазами в костном мозге. Небольшая распространенность последнего также является причиной небольшого процента миелоцитов.

Объясняя присутствие мегалобластов в крови пациента Эпштейна, мы должны помнить о том, что уже говорили в другом месте об этом типе клеток. Они отсутствуют в нормальном костном мозге; напротив, по нашему мнению, они возникают, когда на костный мозг воздействует специфический патологический агент, как мы должны предположить, имеет место при пагубных формах анемии. В случаях опухолевой анемии, при которой мы обнаруживаем мегалобласты в большом количестве в крови, мы также должны предположить, что химические стимулы исходят от опухолей, приводя к образованию мегалобластов в костном мозге.

Присутствие мегалобластов в костном мозге само по себе не вызывает их появления в крови, поскольку при пернициозной анемии костный мозг может быть заполнен мегалобластами, и все же в крови можно обнаружить лишь очень скудные образцы. В настоящее время невозможно решить, следует ли вообще относить эмиграцию мегалобластов из костного мозга в кровоток к химическим стимулам, как в конкретном случае болезни Эпштейна, или к механическим причинам.

Костный мозг может быть заменен типичной лимфатической тканью, а также веществом злокачественных опухолей. Первое постоянно встречается при лимфолейкозе в соответствии с хорошо известными результатами Неймана, которые с тех пор были в целом подтверждены. В этих случаях обширные участки костного мозга замещаются не образованиями злокачественного роста, а, так сказать, индифферентной тканью, которая неспособна оказывать вышеописанное стимулирующее воздействие на оставшийся костный мозг. Именно благодаря этому обстоятельству мы можем наблюдать в случаях лимфатической дегенерации костного мозга явления, обусловленные его исключением, в их наиболее неосложненной форме[19].

Наиболее убедительные результаты получены в случаях острой (лимфатической) лейкемии, довольно частое возникновение которой впервые заметил Эпштейн и которая недавно была очень тщательно изучена А. Френкелем. Для рассматриваемой цели острая лейкемия особенно подходит, поскольку аномальный рост лимфатической ткани происходит очень быстро и по этой причине приводит к быстрому и несложному удалению ткани костного мозга; так сказать, экспериментально. Под его воздействием нейтрофильные элементы костного мозга быстро исчезают, и во многих случаях настолько полностью, что требуется некоторое усилие, чтобы найти единственный миелоцит, как, например, в случае болезни Эрлиха. Полинуклеарные лейкоциты вырабатываются в костном мозге, следовательно, там, где костный мозг разрушен, как в данном случае, ясно, что их количество в крови должно быть абсолютно очень сильно уменьшено.

Док также пришел к аналогичным результатам, как мы видим из предварительного отчета; и он аналогичным образом объясняет отсутствие нейтрофильных клеток при лимфолейкозе заменой миелоидной ткани лимфатической тканью.

Таким образом, лимфолейкозы представляют собой поразительное доказательство того, что лимфоциты представляют собой клетки особого вида, которые совершенно независимы от полинуклеарных клеток. Поэтому чрезвычайно удивительно, что Френкель, после тщательного изучения и анализа восьми случаев острого лимфолейкоза, считает, что он нашел в них убедительные основания для предположения, что лимфоциты трансформируются в полинуклеарные клетки. Это можно объяснить только путаницей, которую внесла доктрина Ускоффа о "молодых клетках".

Мы определяем лимфоцитоз как увеличение количества лимфоцитов в крови; Френкель, как и Ускофф, рассматривает его как эмиграцию молодых форм белых кровяных телец в кровь. Из уменьшения количества полинуклеарных клеток при этой форме заболевания он логично заключает, "что условия трансформации молодых форм претерпели нарушение". Но если предположить, что лимфоциты являются молодыми формами, а полинуклеары - более старыми стадиями, то гораздо ближе к фактам говорить не о нарушении лимфолейкоза, а об абсолютном препятствии процессу созревания. Легко представить себе какой-либо конкретный стимул или травму, вызывающие ускорение нормального процесса, то есть преждевременную старость, но столь же трудно ясно представить себе условия, которые замедляют или полностью предотвращают нормальное старение элементов. Открытие таких состояний стало бы поистине эпохальным событием как для общей биологии, так и для терапии. Единственным выходом из этой дилеммы было бы предположение об очень преждевременной гибели лимфоцитов, чему, однако, нет ни малейших доказательств даже в монографии Френкеля. Френкель отличает

острую форму лейкоза от хронической по тому факту, "что при первой новообразованные элементы эмигрируют из мест их образования в кровоток с необычайной быстротой. Следовательно, нет времени для дальнейших локальных метаморфоз. При хроническом лейкозе эмиграция, вероятно, происходит гораздо медленнее ". Этому различию противоречат факты, поскольку существуют хронические формы лимфолейкоза, микроскопическая картина которых идентична картине острого лейкоза. И, следовательно, отправная точка всех выводов Френкеля становится ненадежной.

СНОСКИ:

[14] К. С. Энгель недавно предложил называть острый лейкоцитоз "лейкоцитоз селезенки" по аналогии с клиническим представлением о лейкозе селезенки. Эту терминологию следует использовать только в том случае, если полинуклеарные клетки действительно произошли из селезенки, предположение, которое сам Энгель, по-видимому, ни разу не высказывал, поскольку он прямо предостерегает от того, чтобы делать какие-либо выводы из этого названия относительно их происхождения. Поскольку, однако, острые лейкоцитозы, как мы покажем в следующем разделе, относятся исключительно к костному мозгу, термин "лейкоцитоз селезенки" кажется нам совершенно ошибочным, поскольку он логически должен приводить к концепции происхождения лейкоцитов, прямо противоположной их действительным взаимоотношениям.

[15] Многие авторы, например, Арнольд, объясняют это двойное окрашивание эозинофильных клеток присутствием грануляций эозинофилов и тучных клеток бок о бок. О том, что это определено не так, свидетельствует тот факт, что "базофильная" грануляция эозинофильных клеток при метахроматическом окрашивании не демонстрирует метахромазию, характерную для тучных клеток.

[16] А. Френкель недавно сообщил о гистологических исследованиях, в ходе которых он смог продемонстрировать в одном случае истинные миелоциты в воспаленных лимфатических узлах. Он говорит (хв. *Конгресс внутренней медицины*): "В течение некоторого времени мой ассистент, доктор Джафа, проводил систематические обследования грануляций лейкоцитов, содержащихся в этих железах, при большом количестве инфекционных заболеваний, которые сопровождаются острым увеличением лимфатических желез, таких как скарлатина, дифтерия, брюшной тиф. Они были выполнены следующим образом: из сока желез, удаленных вскоре после смерти, были приготовлены сухие покровные мазки, которые обычным способом окрашивали трехкислотной смесью Эрлиха. Среди большого числа случаев, исследованных таким образом, только в одном случае скарлатины — но в этом нет никаких сомнений — удалось продемонстрировать наличие мононуклеарных клеток с грануляцией нейтрофилов ". Крайняя редкость этого состояния подтверждает наше мнение о том, что образование нейтрофильных мононуклеарных элементов не может рассматриваться как нормальная функция лимфатических желез. Полинуклеарные нейтрофильные клетки почти всегда естественным образом присутствуют в воспаленных лимфатических узлах как продукт проникшего туда воспаления. Каждый препарат рис показывает, что полинуклеарные нейтрофильные лейкоциты могут меняться в тканях на мононуклеарные, и отдельные наблюдения Jarph следует объяснять именно таким образом.

[17] Более того, исследования Роецки совершенно беспочвенны, поскольку берцовая кость собаки, на которой этот автор проводил свои эксперименты, присутствует у всех пород собак — согласно информации, любезно предоставленной нам профессором. Шютц—нет красного костного мозга, только жировой, который, как хорошо известно, не способен выполнять ни малейшей гематопозитической функции.

[18] Мы обращаем особое внимание на небольшое количество эозинофильных клеток, поскольку, согласно постулатам Эрлиха, это отсутствие эозинофильных клеток несовместимо с диагнозом лейкемии.

[19] В отличие от этой лимфатической метаморфозы костного мозга, при миелолейкозе обнаруживается миелоидная трансформация других кроветворных органов, особенно лимфатических желез; трансформация, в достаточной степени характеризующаяся как миелоидная наличием миелоцитов, эозинофилов и красных кровяных телец с ядрами.

III. О ДЕМОНСТРАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ГРАНУЛ И ИХ ЗНАЧЕНИИ.

За последние десять лет был проделан большой объем ценной работы над клеточными гранулами с гистологической, биологической и клинической сторон. Это особенно помогло гематологии, где остается ряд проблем, решение которых возможно только с помощью знания гранул. Поэтому мы должны рассмотреть историю, методы и результаты этой работы.

Эрлих, несомненно, был первым, кто настаивал на важности клеточных гранул и получил практические результаты в этом направлении. Мы обязаны упомянуть об этом, поскольку Альтманн, несмотря на явные исправления, неоднократно утверждал обратное. В 1891 году[20] Эрлих опроверг притязания Альтмана на приоритет, тем не менее, Альтман во 2-м издании своего "*Элементарных организмов*" (1894) заявил, что до него никто не признавал особую важность гранул, хотя некоторые авторы рассматривали их как "редкие и изолированные явления".

Мы можем процитировать отрывок, опубликованный Эрлихом в 1878 году[21], то есть за десять лет до статей Альтмана. "С самого зарождения гистологии слово "зернистый" использовалось для описания характера клеточных форм. Этот термин не очень удачный, поскольку многие обстоятельства приводят к появлению зернистой протоплазмы. Современные исследования показали, что многие клетки, ранее описываемые как гранулярные, обязаны таким внешним видом ретикулярному протоплазматическому каркасу. И мы больше не имеем права называть клетки зернистыми, в которых образуются белковые осадки, либо спонтанно, как при коагуляции, либо из-за реагентов (спирта). Это название следует сохранить исключительно для клеток, в которых в течение жизни вещества, химически отличные от обычных белков, находятся в гранулированной форме. Мы можем легко различить лишь немногие из этих веществ, такие как жир и пигмент; большинство из них мы в настоящее время можем охарактеризовать, но несовершенно или вообще не можем".

"Более ранние наблюдения, особенно за тучными клетками, привели меня к предположению, что эти грануляции, хотя они долгое время были недоступны химическому анализу, можно было

отличить по их поведению при определенных окрашиваниях. Я действительно обнаружил гранулы такого рода, характеризующиеся их сродством к определенным красителям, и которые, таким образом, можно было легко проследить по ряду животных и по различным органам. Далее я обнаружил, что определенные гранулы встречаются только в определенных клетках, для которых они характерны, как пигмент для пигментных клеток, а гликоген для хрящевых клеток (Нейман) и так далее. Мы можем диагностировать тучные клетки различной формы только путем окрашивания их гранул в растворе георгина, то есть с помощью микрохимического теста. И таким же образом мы можем тинкториально разделить другие гранулированные клетки, морфологически неотличимые, на определенные подгруппы. И по этой причине я предлагаю называть эти грануляции специфическими".

"Исследования проводились по методу Коха следующим образом. Жидкость (кровь) или паренхиму органов (костный мозг, селезенка и т.д.) Наносили на покровные листы как можно более тонким слоем, высушивали при комнатной температуре и через необходимый промежуток времени окрашивали. Я выбрал этот, по-видимому, грубый метод по той особой причине, что для гистологического распознавания новых, возможно, определенных химических комбинаций, соответствующих грануляциям, следует избегать всех веществ, которые могут действовать как растворители, *например*, вода или спирт, или как окислители, такие как осминовая кислота. В данном случае могут быть использованы только такие процедуры, которые оставят простую сушку каждого отдельного химического вещества в максимально возможной степени неизменной".

Более детальное изучение процесса окрашивания и связи между химическим составом и способностью окрашивать позволило продвинуться дальше. И первым результатом в этом ранее не проработанном направлении стало четкое различие между кислотными, основными и нейтральными красителями, а также между соответствующими окси-, базо- и нейтрофильными грануляциями. Раствор трехкислоты был найден только после испытания многих сотен комбинаций; и до настоящего времени это окрашивание в его первоначальном виде или в незначительных модификациях играло заметную роль в различных областях гистологии.

Классификация клеток-гранул крови в соответствии с их различным химическим сродством, которая была составлена с помощью этого метода, принята сегодня как наиболее ценный и единственный практический способ группировки лейкоцитов. С самого начала Эрлих настаивал на том, что разные виды клеток обладают разными гранулами, отличающимися не только своими тинкториальными свойствами, но и различной реакцией на растворители.

Именно в этой связи метод Альтмана, состоящий из сложного процесса отверждения и использования единственной, всегда одинаковой окраски, представляет собой шаг назад, поскольку он имеет тенденцию затушевывать принцип специфичности каждого вида гранулирования.

Еще один недостаток метода отверждения Альтмана заключается в том обстоятельстве, что при нем клеточные протеиды осаждаются в сферической форме и окрашиваются при последующей обработке. Следовательно, чрезвычайно трудно отличить, что является заготовкой, а что артефактом. После публикации А. Фишера, где экспериментально продемонстрировано образование гранулоподобных осадков под воздействием различных реагентов, с разных сторон высказывались серьезные сомнения относительно реальности форм Альтмана. Сухой процесс Эрлиха, напротив, полностью свободен от ошибок. Гранулы не могут быть получены

искусственным путем путем высушивания, и внешний вид окрашивания в точности соответствует тому, что наблюдается в свежей живой крови. Наибольшая ценность сухого метода заключается в том, что химическая природа отдельных гранул остается неизменной, так что попытки дифференциации предпринимаются на практически неизменном объекте[22].

Другой способ изучения природы гранул зависит от принципа витального окрашивания. "Жизненно важное окрашивание метиленовым синим" (Эрлих), которое с тех пор стало таким важным, особенно в неврологии, привело к первым попыткам окрашивания гранул у живых животных. Одной из первых публикаций на эту тему является публикация О. Шульце, который поместил личинок лягушек в разбавленный раствор метиленового синего и через короткий период времени обнаружил, что гранулы желудка, красные кровяные тельца и другие клетки окрашены в синий цвет. Этот метод, однако, не может считаться полностью безошибочным, поскольку Эрлих часто обнаруживал, что при длительном проведении эксперимента метиленовый синий часто образует гранулированные осадки, которые можно спутать с гранулами. Тейхманн проводит детальный анализ этого пункта и рассматривает большинство гранул, описанных Шульце, как искусственные продукты.

Нейтральный красный очень подходит для изучения витального окрашивания гранул - краситель, рекомендованный Эрлихом и с тех пор успешно применяемый Пшесмицким, Провазеком, С. Майером, Зольгером, Фридманом, Паппенгеймом и другими. Этот краситель был получен О. Н. Виттом из нитрозодиметиламина и метатолуилендиамин и представляет собой соль соляной кислоты основания, которая растворима в чистой воде с образованием фуксиново—красного цвета, но которая в слабощелочном растворе — достаточно щелочности минеральной воды - приобретает желто-оранжевый оттенок.

Теперь нейтральный красный цвет характеризуется действительно максимальным сродством к большинству гранул. Эрлих смог с помощью этого красителя продемонстрировать гранулы даже в некоторых растительных клетках. Более того, метод его использования является самым простым из возможных, поскольку подкожная или внутривенная инъекция или даже кормление высших животных окрашивает гранулы; личинкам лягушек и беспозвоночным часто бывает достаточно позволить им плавать в разбавленном растворе красителя. Окрашивание также способствует "выживанию" органов, и лучше всего его проводить, позволяя небольшим кусочкам плавать в физиологическом солевом растворе, к которому добавляется немного нейтрального красного цвета, при обильном доступе воздуха. Когда объект становится макроскопически красным, он готов к исследованию.

Наилучшие результаты, естественно, дают органы, которые легко извлекаются, *например*, яйца мух или мальпигиевы каналы насекомых. Окрашивающий раствор следует выбирать таким образом, чтобы процесс окрашивания не длился слишком долго, но, с другой стороны, нельзя использовать слишком высокую концентрацию. Рекомендуется использовать от 1/50000 до 1/100000, чтобы протоплазма и ядро оставались совершенно неокрашенными. Искусственные продукты с помощью этого метода не могут быть полностью исключены, и, *например*, в растительных клетках, содержащих танин, это следует объяснять образованием и выпадением в осадок соли дубильной кислоты. Однако опытному специалисту нетрудно распознать искусственные продукты как таковые в отдельных случаях. Вид грануляции, типичное распределение, сравнение с соседними клетками, комбинация различных методов, сравнение

одного и того же объекта при витальном окрашивании и окрашивании "на выживание" облегчают суждение и устраняют ошибки такого рода.

Большинство гранул позвоночных окрашены в оранжево-красный нейтральный красный цвет, что соответствует слабощелочной реакции этих форм. Гранулы, окрашивающиеся в цвет чистого фуксина и, следовательно, обладающие слабокислотной реакцией, встречаются гораздо реже.

Комбинированное окрашивание может быть рекомендовано в качестве ценного дополнения к методу нейтрального красного. Эрлих использовал двойное окрашивание нейтральным красным и метиленовым синим. Личинкам лягушки давали оставаться в растворе нейтрального красного цвета, к которому добавляли небольшое количество метиленового синего. Затем он обнаружил почти исключительно красные грануляции, только гранулы гладкой мускулатуры желудка были окрашены в интенсивно синий цвет. С помощью тройной комбинации Эрлих добился еще большей дифференцировки живых клеточных гранул. Нет никаких сомнений в том, что тщательное изучение этого метода нейтрального красного цвета привело бы к важным выводам относительно природы и функции гранул и привело бы нас к самым реальным проблемам клеточной жизни. Даже с нашей нынешней информацией мы можем получить определенные представления, основанные на фактах, относительно биологической важности клеточных гранул.

В своей первой публикации Эрлих описал гранулы как продукты метаболизма клеток, откладывающиеся в протоплазме в твердой форме, частично для того, чтобы служить резервным материалом, частично для того, чтобы быть выброшенными из клетки. На основании наблюдений за клетками печени, подробно описанных в статье Фрерихса (1883, стр. 43), Эрлих отказался от этой позиции, хотя и временно. Эрлих показал, что клетки печени кролика, богатые гликогеном, появляются в сухих препаратах в виде объемных многоугольных элементов однородного коричневого цвета, окруженных тонкой, четко очерченной желтой мембраной. В клетках, которые не были слишком богаты гликогеном, можно было увидеть маленькие округлые тельца, явно протоплазматической природы, чисто желтого цвета, встроенные в однородные клетки, окрашенные гликогеном в коричневый цвет. "Гиалиновое клеточное основное вещество, несущее гликоген, ни при каких обстоятельствах не могло быть окрашено, но упомянутые выше клеточные гранулы легко окрашивались всеми видами красителей. Кроме того, окрашиванием можно было показать, что мембрана химически отличается от гранул, поскольку при использовании эозина-ауранции-индулина-глицерина мембрана окрашивалась в черный цвет, а гранулы - в оранжево-красный".

К этим наблюдениям Эрлих добавил следующий вывод: "клетки печени после еды действительно обладают тонкой протоплазматической мембраной и гомогенным веществом, содержащим гликоген, в которое встроены ядро и круглые гранулы (? функционально активные) протоплазмы.

"Сравнивая эти результаты с результатами более поздних исследований клеток, легко очень точно определить местонахождение гликогена. Купффер показал, сначала для клеток печени — и теперь это признано общепризнанным, — что их содержимое не представляет собой микроскопически единую субстанцию. В препарате для "выживания" он обнаружил, помимо

ядра, два четко различимых вещества: гиалиновую основу в преобладающем количестве и более скудное, мелкозернистое, фибриллярное вещество, встроенное в нее. Купффер называет первую параплазмой, вторую протоплазмой. При нагревании препарата примерно до 22 °С. в сети появились явные, хотя и слабые движения. Едва ли можно сомневаться, что из этих двух веществ гранулярно—сетчатое — протоплазма - является более важным; и не должно быть ошибкой предположение, что грануляции сети образуют центр особой (специфической) клеточной функции. В любом случае, желательно дать специальное название, например микросомы (Hanstein), этим формам, которые в клетках печени распознаются как отдельные круглые или овальные гранулы, окрашивающиеся йодом в желтый цвет и легко и глубоко окрашивающиеся другими способами".

Было необходимо полностью процитировать эту более старую статью, чтобы показать, что Эрлих рассматривал гранулы как особые носители клеточной функции еще в 1883 году - точка зрения, которую Альтман отстаивал много лет спустя под названием "теория биобластов". Следовательно, постоянно повторяющееся утверждение Альтмана о том, что никто до него не придавал гранулам такого большого значения, противоречит фактам, которые мы достаточно ясно изложили выше.

Важность, которую Альтманн в конечном итоге придал гранулам, которые он также называет "Озонофорами", показана его собственными словами (*Элементарные организмы*, 1-е издание, стр. 39):

Следовательно, наша концепция озонофоров может заменить концепцию живой протоплазмы, по крайней мере в том, что касается вегетативной функции, и может послужить нам объяснением сложных органических процессов. Еще раз, кратко резюмируя свойства озонофоров; как переносчики кислорода, они могут выполнять восстановление и окисление и, таким образом, могут влиять на разложение и синтез организма, не теряя своей индивидуальности".

Тем временем Эрлих сделал различные наблюдения, которые не могли быть полностью приведены в соответствие с его собственной более ранней гипотезой или далеко идущими выводами Альтмана. Исследования, в частности, потребности организма в кислороде, показали, что "озонофоры", безусловно, не могут быть важной частью клетки. Кроме того, было обнаружено, что в норме встречаются клетки, в которых обычными методами невозможно распознать гранулы. Наконец, патологическое наблюдение сделало несостоятельным мнение о том, что гранулы являются носителями клеточной функции. В случае пернициозной анемии (ср. *Farbenalytische untersuchungen*) Эрлих обнаружил, что полинуклеарные клетки крови и костного мозга и их ранние формы не содержат нейтрофильных грануляций. На основании этого наблюдения Эрлих вернулся к своему первоначальному предположению о том, что гранулы являются секреторными продуктами клеток, и определил свою точку зрения на тот момент следующим образом:

"Если бы грануляции нейтрофилов действительно представляли собой органы, которые снабжают эти клетки кислородом, как предполагает Альтманн, условие, подобное тому, которое мы здесь выдвинули, было бы невозможным, поскольку с исчезновением гранул должна следовать гибель клеток. Но с точки зрения теории секреции описанное состояние легко объяснимо. Точно так же, как при определенных условиях жировые клетки могут полностью потерять свое содержимое, не погибая, так и клетка костного мозга, если кровь не доставляет ей

необходимых веществ, иногда может оказаться неспособной производить больше гранул нейтрофилов. И таким образом он становится негранулированным".

Мнение о том, что гранулы являются особыми продуктами метаболизма специфической клеточной активности, убедительно подтверждается большими химическими различиями между ними. Эрлих разъяснил эти особенности клеток крови и обнаружил, что их грануляции отличаются друг от друга не только по цветовым реакциям, но также по форме и растворимости, так что их необходимо четко различать.

Хотя, например, большинство гранул имеют более или менее округлую форму, у некоторых классов животных, *например*, у птиц, аналоги гранул крови млекопитающих характеризуются четкой кристаллической формой и выраженной оксифилией. Вещество грануляций тучных клеток также является кристаллическим у некоторых видов животных.

Размер отдельных гранул постоянен у любого вида животных для каждого вида гранул, за исключением только тучных клеток. Грануляция эозинофилов достигает наибольшего размера у лошади, где встречаются поистине гигантские экземпляры.

Присутствие гранулированных бесцветных кровяных телец было продемонстрировано у самых различных классов животных и даже в крови многих беспозвоночных, в частности, как показал Кноль, у пластинчато-жаберных, многощетинковых, ножкообразных, оболочников и головоногих моллюсков. Что касается позвоночных, особенно высших классов, то здесь необходимы точные и обширные исследования. У птиц мы распознаем две грануляции оксифилов, из которых одна внедрена в клетки в кристаллической, а другая - в обычной гранулированной форме. Среди позвоночных наиболее исследованные классы обладают гранулированными полинуклеарными клетками. Этому обстоятельству Хиршфельд недавно посвятил обстоятельную статью, содержащую множество деталей, достойных внимания. У большинства наблюдаемых животных он также обнаружил, что полинуклеарные клетки содержали гранулы нейтрофилов; только у одного животного, белой мыши, он обнаружил их полное отсутствие или аналогичные им грануляции.

Согласно исследованиям, проведенным несколько лет назад в лаборатории Эрлиха доктором Францем Мюллером, эти результаты Хиршфельда следует охарактеризовать как неточные. После многих тщетных попыток доктор Мюллер смог найти метод, с помощью которого в полинуклеарных клетках мыши можно было обнаружить многочисленные, хотя и очень мелкие гранулы. Этот случай показывает, что недопустимо предполагать отсутствие гранул, когда обычные методы окрашивания не сразу приносят успех. Универсального метода окрашивания гранул не существует, как и для окрашивания различных видов бактерий. Действительно, все гранулы, которые легко растворимы, исчезают при использовании трехкислотного метода, и таким образом моделируется гомогенная клеточная протоплазма.

Но, естественно, из этих соображений нельзя отрицать наличие негранулированных полинуклеарных клеток у определенных классов животных. Хиршфельд утверждает, что такие клетки встречаются бок о бок с гранулированными клетками, например, у собаки; и делает из них далеко идущие выводы относительно значения гранул. Исходя из работы Курлоффа (см. стр. 85), мы должны настаивать, напротив, что нет никаких доказательств того, что негранулированные полинуклеары идентичны гранулированным клеткам. Курлофф показал, по

крайней мере, в отношении крови морской свинки, что эти два разнородных элемента должны быть резко отделены один от другого и что они имеют совершенно разное происхождение.

Особенно важным для теории природы гранул является то обстоятельство, что, вообще говоря, у всех видов животных они присутствуют только в тех клетках крови, которые приспособлены к эмиграции и способны к ней. То, что эмиграции гранулированных клеток следует приписать определенную питательную функцию, является очень очевидным предположением, которое едва ли можно отрицать; и, естественно, клетки с обильным запасом резервного материала в высшей степени подходят для этой цели. Лимфоциты, напротив, неспособны к эмиграции и почти полностью лишены специфических грануляций.

Еще одно указание на то, что грануляции действительно связаны со специфической клеточной активностью, заключается в том факте, что одна клетка несет только одну специфическую грануляцию. Противоположные утверждения о том, что нейтрофилы и эозинофилы, или грануляции эозинофилов и тучных клеток происходят в одной и той же клетке, Эрлих считает необоснованными на основании обширных исследований, специально направленных на этот вопрос. Эрлих также не видел, чтобы псевдоэозинофильная клетка кролика превращалась в настоящую эозинофильную [23]. О том, что такого перехода не происходит, наиболее отчетливо свидетельствует тот факт, что различные грануляции ведут себя совершенно по-разному по отношению к растворителям. Например, с помощью кислот псевдоэозинофильные гранулы могут быть полностью извлечены из клеток, в то время как эозинофильные гранулы при этом процессе остаются целыми и теперь могут быть окрашены сами по себе.

Самое ясное доказательство того, что нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки полностью отделены друг от друга фундаментальным разнообразием их протоплазмы, грануляция которой является лишь особенно ярким выражением, дает изучение различных форм лейкоцитоза. Как будет подробно показано в следующей главе, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты ведут себя совершенно по-разному в плане их восприимчивости к химиотаксической стимуляции. Вещества, обладающие сильной положительной или отрицательной хемотаксичностью для одной группы клеток, как правило, индифферентны для другой; часто действительно существует прямо противоположная взаимосвязь, поскольку вещества, которые притягивают один вид, отталкивают другой. Еще большая разница между тучными клетками и двумя другими группами клеток; поскольку, насколько позволяют современные исследования, на них совершенно не влияют вещества, хемотаксические для нейтрофильных или эозинофильных клеток.

Как специфические клеточные выделения, различные виды гранул также должны быть резко отличимы друг от друга по своим химическим свойствам. Гранулы кровяных телец, по-видимому, имеют очень простое химическое строение. У нас есть особые основания для предположения, что кристаллические грануляции по большей части состоят из одного химического соединения, необязательно даже очень сложного, но которое, по-видимому, представляет собой относительно простое вещество, такое как гуанин, жир, меланин и т.д. Несомненно, другие грануляции имеют более сложное строение и очень часто представляют собой смесь различных химических веществ. Наиболее сложными гранулами крови являются эозинофилы, которые, как уже упоминалось в другом месте, имеют более сложную гистологическую структуру. Ибо периферический слой хорошо отличим от центральной части

гранулы. Следует отметить, что, согласно Баркеру, грануляции эозинофилов, по-видимому, содержат железо.

Краеугольным камнем гипотезы о секреторной природе гранул является непосредственное наблюдение секреторного процесса в клетках, несущих гранулы. Естественно, что эти исследования сопряжены с чрезвычайными трудностями, поскольку только совпадение ряда удачных обстоятельств позволило бы проследить прохождение растворенного гранулированного вещества по соседству. Кантхаку и Харди удалось продемонстрировать секреторную природу эозинофильных гранул лягушки. Когда, например, бациллы сибирской язвы вводятся в спинной лимфатический мешок лягушки, они оказывают положительное хемотаксис на клетки-эозинофилы. Последние вступают в контакт с бациллами и остаются в течение некоторого времени прикрепленными к ним. В течение этого периода Кантхак и Харди наблюдали выделение гранул из этих клеток, которые теперь обладают относительно однородной протоплазмой. Впоследствии эти клетки отделяются от бацилл, и на смену им приходят полинуклеарные нейтрофильные клетки, как будет упомянуто позже. Эти авторы также смогли наблюдать постепенное накопление гранул в эозинофильных клетках в лимфе под микроскопом в виде висящей капли и, таким образом, продемонстрировали, что они проходят две стадии, характерные для секреции: (1) появление гранул внутри клеток, (2) выделение этих гранул наружу.

Тучные клетки также кажутся подходящими для этой цели, поскольку их специфическое вещество сильно характеризуется своим специфическим метакроматическим окрашиванием и, кроме того, особенно легко узнаваемо, поскольку благодаря своему большому сродству к основным красителям оно остается отчетливо окрашенным даже в препаратах, которые почти полностью обесцвечены. На самом деле нередко обнаруживаются проявления тучных клеток, которые следует отнести к экскреторным процессам такого рода.

Во-первых, иногда можно увидеть, что грануляция тучных клеток растворяется внутри клетки и диффундирует в виде раствора в ядро. Вместо хорошо известного изображения тучных клеток (см. стр. 76) с бесцветным ядром, окруженным глубоко окрашенными метакроматическими грануляциями, присутствует ядро, интенсивно и однородно окрашенное в оттенок грануляций тучных клеток, окруженное протоплазмой, на которой видны лишь следы гранул.

Еще более убедительным является наличие своеобразного ореола тучных клеток, описанного различными авторами. Эрлих впервые коротко упомянул об этом ореоле в своей книге о потребности организма в кислороде. Несколько лет назад Унна, от внимания которой замечание Эрлиха, несомненно, ускользнуло, описала аналогичное состояние следующим образом: "в некоторых узелках тучные клетки частично казались вдвое больше обычных, особенно при новом окрашивании тучных клеток (полихромный метиленовый синий, смесь эфиров глицерина). Это было вызвано окрашиванием большого круглого ореола, в центре которого находилась особая, давно известная тучная клетка, состоящая из синего ядра и ареолы из темно-красных гранул. Большее увеличение показало, что ореол был не зернистым, а очень мелко-сетчатым; хотя он имел точно такой же красный цвет, как и гранулы. Следовательно, это была спонгиозплазма, характерная для этих тучных клеток".

Внешний вид тучных клеток, описанный Унна, также может быть получен искусственно, если оставить препарат, окрашенный кислородсодержащим аналогом тионина, оксамином, на некоторое время в сиропе левулозы или водянистом глицерине. Очевидно, что часть

окрашенного вещества тучных клеток растворяется и удерживается в непосредственной близости. Но поскольку Унна обладает большим опытом работы с тучными клетками и в совершенстве владеет методами их демонстрации, следует предположить, что описанные им ореолы были сформированы заранее, а не возникли во время приготовления образца.

Следовательно, следует заключить, что аналогичный процесс может продолжаться в течение жизни, что эти ореолы являются выражением жизненно важной секреции вещества тучных клеток извне[24].

Состояние, вызванное Prus при так называемой пурпуре лошади, также следует интерпретировать как секреторный процесс тучных клеток. Он описывает молодые тучные клетки из геморрагических очагов на стенке кишечника, на краях которых появились тельца различных размеров, которые существенно отличаются от самих тучных клеток своей окраской. Тем не менее, из всей их конфигурации и положения очевидно, что эти тельца возникли в самих тучных клетках; и Прус приходит к выводу, "что дегенерирующие молодые тучные клетки выделяют жидкое или полужидкое вещество, которое, как правило, оседает на поверхности клеток, но также, реже, внутри них".

Признаки того, что вещество гранул выделяется извне, иногда можно увидеть в полинуклеарных нейтрофилах или их аналогах. Таким образом, в крови кролика, в которой он экспериментально вызвал лейкоцитоз, Ханкин обнаружил отчетливое прогрессирующее уменьшение количества псевдоэозинофильных гранул после того, как образцы крови некоторое время оставались в термостате. Кроме того, в очагах нагноения у человека, особенно когда нагноение длится долго или гной остается в течение некоторого времени в рассматриваемом месте (Яновский), происходит разрежение гранул многоядерных нейтрофилов почти до полного исчезновения, что следует объяснить выходом грануляций наружу.

Эти факты и соображения, в целом, приводят к выводу, что в целом гранулы блуждающих клеток предназначены для экскреции. Это удаление гранул, вероятно, является одной из наиболее важных функций полинуклеарных лейкоцитов.

СНОСКИ:

[20] *Farbenanalytische Untersuchungen zur Geschichte der Granula*, p. 134.

[21] *цит. по.* стр. 5, 6.

[22] Процесс замораживания Альтмана был бы похож на предварительный этап, на котором всегда настаивал Эрлих. Однако это сопряжено с такими большими техническими трудностями, что до сих пор им мало пользовались.

[23] Причиной этих недоразумений являются различающиеся стадии развития гранул, как мы полностью объяснили выше. Насколько мало тинкториальных различий самих по себе для установления химической идентичности грануляции, сразу становится очевидным при рассмотрении гранул других органов. Никто наверняка не стал бы утверждать, что клетки печени, мышц или мозга могут время от времени выделять трипсин, просто потому, что гранулы поджелудочной железы окрашиваются аналогично гранулам упомянутых клеток. Мы бы здесь категорически настаивали на том, что мы лишь предполагаем особый характер для каждого вида грануляций в строгом смысле термина, обозначающего клетки крови, поскольку они

обладают относительно простой функцией. Однако в очень сложных железистых клетках с различными одновременными функциями может содержаться несколько видов гранул.

[24] Из статьи Каллехи мы узнаем, что Рамон-и-Кахаль распознал ореолы тучных клеток и интерпретировал их описанным выше способом. Каллеха также подробно описывает эти ореолы и метод их демонстрации (окрашивание тионином и заливка срезов глицерином). Однако мы должны упомянуть, что мы не считаем этот метод подходящим для распознавания предварительно сформированных ореолов по вышеупомянутым причинам.

IV. ЛЕЙКОЦИТОЗ.

Проблема лейкоцитоза - один из наиболее остро обсуждаемых вопросов современной медицины. Исчерпывающий отчет о различных работах, посвященных этому, о методах и результатах, мог бы сам по себе заполнить целый том и значительно превысил бы пределы описания гистологии крови. Следовательно, мы можем в полной мере иметь дело только с чисто гематологической стороной вопроса.

Вирхов обозначил термином "лейкоцитоз" временное увеличение количества лейкоцитов в крови; и учил, что это происходит при многих физиологических и патологических состояниях. В последующий период особое внимание уделялось лейкоцитозу при инфекционных заболеваниях, и исследователям, проводившимся в этой провинции последние 15 лет, мы обязаны очень важными выводами относительно **биологического значения** этого симптома. Прежде всего, Мечников сослужил пионерскую службу в этом направлении своей теорией фагоцитов, и хотя его теория была поколеблена во многих существенных моментах, тем не менее она оказала стимулирующее и плодотворное влияние на всю область исследований.

Обрисовать доктрину Мечникова в нескольких штрихах возможно только перефразировав очень содержательные слова "Фагоциты, клетки пищеварения". Эти слова выражают точку зрения, что лейкоциты защищают организм от бактерий, заключая их в тюрьму с помощью своих псевдоподий, поглощая их в свою субстанцию и таким образом лишая их силы внешнего воздействия. Проблема инфекционного заболевания будет в основном зависеть от того, достаточно ли для этой цели количества лейкоцитов в крови.

Эта увлекательная теория Мечникова претерпела важные ограничения в результате дальнейших исследований. Денис, Бюхнер, Мартин Хан, Гольдшайдер и Якоб, Леви и Рихтер и многие другие продемонстрировали, что наиболее важным оружием лейкоцитов является не механическое оружие их псевдоподий, а их химические продукты ("Алексин", Бухер). С помощью бактерицидных или антитоксичных веществ, которые они выделяют, они нейтрализуют токсины, вырабатываемые бактериями, и таким образом обезвреживают противника, уничтожая его орудие нападения, даже если они не уничтожают его.

Объяснение почти постоянного увеличения количества лейкоцитов в крови при бактериальных заболеваниях дается хемиотаксической, а также фагоцитарной теорией лейкоцитоза. Принцип хемиотаксиса, открытый Пфеффером, утверждает, что бактерии, или, скорее, продукты их метаболизма, способны привлекать химическими стимулами клетки, накопленные в органах

кроветворения ("положительный хемиотаксис"). В случаях, когда обнаруживается уменьшение количества лейкоцитов в крови, это является результатом отталкивания лейкоцитов упомянутыми органами, отрицательного хемиотаксиса.

По мере дальнейшего экспериментального изучения лейкоцитоза было обнаружено, что лейкоцитоз, весьма сходный с тем, который возникает при инфекционных заболеваниях, также может быть вызван введением различных химических веществ (бактериобелков, альбумоз, органических экстрактов и т.д.); и стало очевидно, что объяснение процесса с помощью хемиотаксиса должно быть дополнено во многих отношениях. Левит, например, обнаружил, что при введении веществ такого рода в поведение лейкоцитов можно выделить две разные стадии. Сначала наступила стадия, на которой они были уменьшены ("лейкопения", Левит), причем таким образом, что уменьшение затронуло только полинуклеарные клетки, в то время как количество лимфоцитов осталось неизменным. После этого наступила фаза увеличения количества белых кровяных телец; и здесь тоже исключительно полинуклеарных клеток; полинуклеарный лейкоцитоз. Такое поведение, по-видимому, указывает на то, что в течение первого периода имело место разрушение белых кровяных телец, вызванное чужеродными веществами, и что только растворенные продукты последних вызывали эмиграцию свежих лейкоцитов путем хемиотаксиса. Но против этой точки зрения были выдвинуты новые возражения. Гольдшайдер и Якоб, в частности, точными экспериментами показали, что преходящая лейкопения крови не была истинной, а лишь кажущейся; и была вызвана измененным распределением белых кровяных телец в сосудистой системе. В то время как в периферических сосудах, из которых обычно брали кровь для исследования, на самом деле наблюдалось уменьшение количества лейкоцитов, "гиполейкоцитоз", в капиллярах внутренних органов, особенно легких, было обнаружено заметное увеличение количества лейкоцитов, "гиперлейкоцитоз".

Существуют и другие возражения против того большого значения, которое Левит придавал лейкопении. *Априори* совершенно непонятно, что различные вещества, которые в фундаментальном эксперименте в пробирке способны оказывать отчетливое хемиотаксическое воздействие на лейкоциты, должны при других обстоятельствах нуждаться во вмешательстве продуктов распада белых кровяных телец. Более того, клинический опыт в целом говорит против теории Левита. Поскольку при инфекционных заболеваниях гиперлейкоцитоз очень распространен; и преходящая лейкопения столь же редка.

Это противоречие экспериментальным результатам, полученным Левитом, легко объясняется, если учесть, насколько обстоятельства эксперимента отличаются от естественных процессов заболевания. В этом случае животное при внутривенной инъекции сразу же насыщается болезненным веществом, и естественным следствием этого является сильная острая реакция сосудистой и кровеносной систем. При естественной инфекции коварные и увеличивающиеся количества яда вступают в действие довольно постепенно, и, возможно, по этой причине гиполейкоцитоз при нормальном течении инфекционных заболеваний встречается гораздо реже, чем в жестких условиях эксперимента.

О клиническом значении лейкоцитоза, особенно при инфекционных заболеваниях и их различных стадиях, накопилась огромная масса наблюдений. Выбирая пневмонию в качестве наиболее изученного примера, следует отметить, что при типичном течении этого заболевания постоянное возникновение лейкоцитоза не вызывает сомнений; увеличение обычно

продолжается вплоть до кризиса, а затем сменяется уменьшением лейкоцитов до достижения субнормального количества.

Особое значение имеют наблюдения об отсутствии лейкоцитоза в особо тяжелых или заканчивающихся летальным исходом случаях (Кикодзе, Сэдлер, В. Якш, Чистоуич, Тюрк и другие).

Также и при многих других заболеваниях было замечено, что гиперлейкоцитоз, как правило, отсутствует только в особо тяжелых или в некотором роде атипичных случаях. Нескольким наблюдателям (Леви и Рихтер, М. Хан, Якоб) удалось экспериментально продемонстрировать при различных инфекциях, что искусственный гиперлейкоцитоз наиболее благоприятно влияет на течение искусственной инфекции. Вопрос, каким образом этот процесс способствует защите организма, в настоящее время обсуждается и затрагивает наиболее сложные проблемы биологии.

The **Морфологический характер лейкоцитоза**, безусловно, не прост, и мы должны четко разделять различные группы в зависимости от типа повышенных лейкоцитов.

Наиболее важным соображением является то, увеличиваются ли клетки, способные к самопроизвольному перемещению и активной эмиграции в кровь ("**активный лейкоцитоз**"); или увеличивается ли количество тех клеток, которым нельзя приписать независимую подвижность, которые, следовательно, только пассивно вымываются в кровотоки механическими силами ("**пассивный лейкоцитоз**").

Пассивная форма лейкоцитоза соответствует различным видам лимфомии, включая лейкемию. В разделе, посвященном лимфатическим железам, мы подробно изложили эту точку зрения и особенно настаивали на том, что нагноения, состоящего из лимфатических клеток, не происходит.

В отличие от этой формы, для каждого конкретного вида активного лейкоцитоза существуют аналогичные продукты воспаления (гной, экссудаты), состоящие из клеток того же типа.

Мы делим активный лейкоцитоз на следующие группы:

(α) полинуклеарные лейкоцитозы:

1. полинуклеарный нейтрофильный лейкоцитоз,
2. полинуклеарный эозинофильный лейкоцитоз;

(β) смешанные лейкоцитозы, в которых участвуют гранулированные мононуклеарные элементы; "миеломия".

α 1. **Полинуклеарный нейтрофильный лейкоцитоз** является наиболее частой из всех форм активных лейкоцитозов.

Вирхов, первооткрыватель лейкоцитоза, отстаивал точку зрения, что он возникает в результате повышенной стимуляции лимфатических узлов. Стимуляция лимфатических желез заключается в том, "что они участвуют в усиленном образовании клеток, что их фолликулы увеличиваются и

через некоторое время содержат намного больше клеток, чем раньше". Увеличение лимфатических желез приводит к увеличению количества лимфатических телец в лимфе, а через это снова к увеличению количества бесцветных кровяных телец.

От этой точки зрения пришлось отказаться, когда Эрлих показал, что лейкоцитоз вызывается главным образом эмиграцией полинуклеарных нейтрофильных клеток. Точные цифры на этот счет были впервые приведены Эйнхорном, работавшим под руководством Эрлиха, и позже были в целом подтверждены. Соответственно увеличению количества только нейтрофильных кровяных телец, всегда наблюдается относительное снижение количества лимфоцитов, часто до 2% и даже ниже. Здесь следует иметь в виду, что процентное содержание лимфоцитов может быть значительно уменьшено без изменения их абсолютного количества. Однако было убедительно продемонстрировано, что иногда при полинуклеарном лейкоцитозе абсолютное количество лимфоцитов может уменьшаться. Эйнхорн уже описывал случай такого рода, и недавно Тюрк впервые установил этот факт с помощью множества численных оценок[25].

Количество эозинофильных клеток, как правило, уменьшается при обычном полинуклеарном лейкоцитозе, о чем Эрлих уже упоминал в своем первом сообщении. Уменьшение часто бывает значительным, часто даже абсолютным.

При некоторых заболеваниях, помимо нейтрофильного лейкоцитоза, наблюдается также увеличение количества эозинофилов, что мы подробно опишем в следующем разделе.

Полинуклеарный нейтрофильный лейкоцитоз — лейкоцитоз кат' εξοχήν - можно разделить на несколько групп в зависимости от их клинического проявления. Мы различаем:

А. физиологический лейкоцитоз,

который проявляется в здоровье как выражение изменений в физиологическом состоянии. К этой группе относится лейкоцитоз при пищеварении, лейкоцитоз от физических нагрузок (Шумбург и Цунц) или от холодных ванн, а также лейкоцитоз при беременности.

В. патологический лейкоцитоз.

1. Увеличение количества полинуклеарных клеток, происходящее при инфекционных процессах, часто называемых воспалительными, по принципу "*a potiori fit denominatio*". Большинство лихорадочных инфекционных заболеваний, пневмония, рожистое воспаление, дифтерия, септические состояния самой разнообразной этиологии, паротит, острый суставной ревматизм и т.д. сопровождаются лейкоцитозом большей или меньшей степени. В этой связи неосложненный брюшной тиф и корь занимают особое положение. У них снижается абсолютное количество белых кровяных телец, и главным образом за счет полинуклеарных нейтрофильных клеток.

Для получения приведенных нами подробностей, а также для описания течения и вариаций лейкоцитоза при инфекционных заболеваниях мы ссылаемся на обстоятельную монографию Тюрка. Из наблюдений Тюрка упомянем только, что на заключительной стадии процесса лейкоцитоза, который возникает во время кризиса при заболеваниях, протекающих критически, в крови часто появляются мононуклеарные нейтрофильные клетки, а также стимулирующие формы. На еще более поздних стадиях, когда состав крови снова становится почти нормальным, очень часто обнаруживается умеренное увеличение количества

эозинофилов — постепенно увеличивающееся и снова уменьшающееся (Zappert и другие). Стьенон, который также посвятил специальные исследования возникновению лейкоцитоза при инфекционных заболеваниях, очень хорошо показывает этот момент в своих кривых.

2. Токсический лейкоцитоз, возникающий при интоксикациях так называемыми ядами крови. Эта важная группа еще не получила адекватного лечения в литературе. В целом, большинство ядов для крови, хлорат калия, производные фенилгидразина, пиродин, фенацетин вызывают даже у человека значительное увеличение лейкоцитов помимо разрушения красных кровяных телец. Это было экспериментально замечено Ридером.

Мы наблюдали заметное увеличение количества белых кровяных телец после отравления водородом, обогащенным арсеналом, хлоратом калия, далее в случае гемоглобинурии со смертельным исходом (отравление сульфонамидами?), а также после длительного наркоза хлороформом.

3. Лейкоцитоз, сопровождающий острые и хронические анемические состояния, особенно постгеморрагические.

4. Кахектический лейкоцитоз при злокачественных опухолях, чахотке и др. [26]

Более подробное описание особой клинической важности исследования крови при различных формах заболеваний завело бы нас слишком далеко, и мы отсылаем по этому вопросу к превосходной и обстоятельной монографии о лейкоцитозе Ридера и к работам Цапперта и Тюрка. В этом месте мы коснемся только самых весомых моментов.

а. Важность дифференциальной диагностики лейкопенического состояния крови при брюшном тифе по сравнению с другими инфекционными заболеваниями и при кори по сравнению со скарлатиной.

б. Прогностическая важность подсчета количества белых кровяных телец. Так, например, отсутствие лейкоцитоза неблагоприятно влияет на прогноз пневмонии (Кикодзе и другие); а появление многочисленных миелоцитов при дифтерии является зловещим, как продемонстрировал К. С. Энгель (см. стр. 78).

Наконец, мы можем в нескольких словах отвергнуть происхождение **полинуклеарного нейтрофильного лейкоцитоза** и сослаться на то, что было сказано в другом месте о функции костного мозга.

В согласии с исследованиями Курлоффа Эрлих сформулировал ("О тяжелых анемических состояниях", 1892) свои взгляды на этот счет следующим образом: "Костный мозг - это место размножения, в котором полинуклеарные клетки производятся в большом количестве из ранее существовавших мононуклеарных форм. Эти полинуклеарные клетки обладают способностью к эмиграции, превышающей все другие элементы. Как только в крови циркулируют хемотаксические вещества, которые привлекают белые элементы, эта способность вступает в действие. Это легко объясняет быстрое и внезапное появление большого количества лейкоцитов, которое вызывают столь многие вещества, и особенно бактериобелки, признанные Бюхнером лейкоцитарными стимулами. Поэтому я рассматриваю лейкоцитоз, соглашаясь с Курлоффом, как функцию костного мозга".

Большой теоретический интерес представляет контраст между эозинофильными и нейтрофильными клетками. На пике обычного лейкоцитоза количество эозинофильных клеток часто уменьшается до полного исчезновения; в то время как во время его снижения они встречаются в аномально большом количестве. Отсюда следует, что эозинофильные и нейтрофильные клетки должны реагировать на стимулирующие вещества совершенно по-разному и в определенном смысле противоположно[27].

Вообще говоря, представляется, что бактериальные продукты метаболизма, образующиеся при заболеваниях человека, которые положительно хемотаксичны для полинуклеарных нейтрофильных клеток, отрицательно хемотаксичны для эозинофилов, и *наоборот*.

Объяснение отдельных клинических форм лейкоцитоза самоочевидно из приведенного выше описания. Возникновение физиологического и воспалительного лейкоцитоза следует объяснять исключительно хемиотаксисом. Однако при других формах в игру вступают и другие факторы, в частности повышенная активность костного мозга или обширная трансформация жирового в красный костный мозг, вызывающая большое свежее образование лейкоцитов.

а 2. Лейкоцитоз полинуклеарных эозинофилов. Тучные клетки.

Наши знания об эозинофильном лейкоцитозе все еще относительно свежи. После того, как Эрлих продемонстрировал постоянное увеличение количества эозинофильных клеток при лейкозе, прошло значительное время, прежде чем эозинофилия была обнаружена при других заболеваниях, однако эозинофилия, которая отличается по своим основным признакам от лейкозного типа. Первыми исследованиями в этом направлении мы обязаны Фридриху Мюллеру, по предложению которого Голлаш исследовал кровь людей, страдающих астмой; в ходе исследования ему удалось продемонстрировать значительное увеличение количества эозинофильных клеток. За этим последовали исследования Х. Ф. Мюллера и Ридера, которые обнаружили частоту эозинофилии у детей и ее наличие при хронических опухолях селезенки; далее последовала хорошо известная работа Эда. Нойссером, который наблюдал совершенно поразительное увеличение оксифилов при пузырьчатке, и почти одновременными аналогичными наблюдениями Сапон при хронических кожных заболеваниях. Из потока дальнейших работ, посвященных этому условию, мы упомянем только исчерпывающий отчет Цапперта по этому вопросу.

Под эозинофилией мы понимаем увеличение только количества многоядерных клеток-эозинофилов в крови. Спутать эту форму лейкоцитоза с лейкемией совершенно невозможно, потому что для диагностики последней необходимо большое количество характерных признаков, как нам придется объяснить в следующем разделе. Присутствие мононуклеарных эозинофильных клеток в крови не следует рассматривать, как это имеет место во многих кругах, как абсолютное доказательство лейкемии, поскольку они также обнаруживаются в отдельных случаях обычного лейкоцитоза.

Увеличение количества эозинофильных клеток не всегда является относительным, но может быть абсолютным. Относительное количество, обычно составляющее от 2 до 4% всех лейкоцитов, повышается при эозинофилии до 10, 20, 30% и более; в случае, описанном Гравицем, действительно было обнаружено 90%. Тщательные исследования Zappert, проведенные на влажных препаратах подходящим методом, особенно поучительны в отношении их абсолютного количества. В качестве наименьшего нормального значения он дает

50-100 клеток-эозинофилов на мм.³, как среднее значение от 100 до 200, как высокое нормальное значение 200-250. Самое высокое абсолютное число, которое он когда-либо находил, составляло 29 000 на миллиметр.³ при лейкозе, самое высокое число при простом эозинофильном лейкоцитозе - 4800 (в случае пузырчатки). Рейнбах действительно однажды обнаружил около 60 000 клеток-эозинофилов на миллиметр.³ в случае лимфосаркомы шеи с метастазами в костный мозг.

Полинуклеарный эозинофильный лейкоцитоз, помимо формы, наблюдаемой у здоровых детей, встречается при различных состояниях, и для полноты картины мы разделяем их на несколько групп. Мы различаем эозинофилию:

1. При бронхиальной астме. Увеличение количества эозинофильных клеток в крови, часто значительное, составляющее 10-20% и более, регулярно обнаруживалось, сначала Голлашем, позже многими другими наблюдателями. (Об особом клиническом течении эозинофилии при астме см. Ниже.)
2. При пузырчатке. Нойссер первым зафиксировал, что во многих случаях пузырчатки была обнаружена необычайно сильная, действительно специфическая эозинофилия. Это интересное наблюдение было подтверждено со многих сторон, в частности Цаппертом, который однажды обнаружил 4800 эозинофилов на миллиметр.³
3. При острых и хронических кожных заболеваниях. Компания Сапон была первой, кто заметил, что при довольно большом количестве кожных заболеваний, особенно при пруриго и псориазе, количество эозинофильных клеток увеличивается до 17%. Заслуживает внимания наблюдение Сапон о том, что увеличение количества эозинофилов связано со степенью распространенности заболевания, а не с его природой или локальной интенсивностью. В случае острой широко распространенной крапивницы А. Лазарус обнаружил увеличение количества эозинофилов до 60% лейкоцитов, количество которых через несколько дней снова снизилось до нормального.
4. При гельминтозах. Первыми наблюдениями о возникновении эозинофилии при гельминтозе мы обязаны Мюллеру и Ридеру, которые получили довольно высокие значения (8,2 и 9,7%) у двух мужчин, страдающих анкилостомозом двенадцатиперстной кишки. Вскоре после этого Цапперт заявил, что он обнаружил значительное увеличение количества эозинофильных клеток в крови, достигающее 17% в двух случаях одного и того же заболевания; в то же время он продемонстрировал кристаллы Шарко в фекалиях. В третьем случае анкилостомоза Цапперт не обнаружил ни увеличения количества эозинофильных клеток в крови, ни кристаллов в фекалиях. Почти одновременно с этим Siege сделал аналогичные наблюдения.

За детальную разработку этой важной отрасли мы в большом долгу перед Лейхтенштерном. Под его руководством Бюклерс установил интересный факт, что анкилостомоз в его связи с эозинофилией не занимает особого места среди заболеваний, вызываемых глистами. Все виды гельминтозов, от безвредного оксиуриса до злокачественной анкилостомы, могут вызывать увеличение количества эозинофильных клеток в крови, часто в огромных количествах[28]. Бюклерс сообщает о наблюдении 16% эозинофилов в оксиуридах, 19% - в аскаридах; и проф. Лейхтенштерн, как мы узнали из частного сообщения, совсем недавно обнаружил 72% эозинофильных клеток в случае анкилостомоза и 34% в случае *Tænia mediocanellata*.

Следует отметить, что Лейхтенштерн смог наблюдать многочисленные эозинофильные клетки в крови в тех случаях, когда кристаллы Шарко в избытке содержались в фекалиях. Поскольку эозинофильные клетки и кристаллы Шарко наблюдались в других местах как взаимосвязанные явления (например, при бронхиальной астме, полипах носа, в миеломной крови и костном мозге), следует согласиться с предположением Лейхтенштерна, что эозинофильные клетки также должны обнаруживаться в кишечной слизи при анкилостомозе. Положительных замечаний по этому поводу пока нет.

Т. Р. Браун, работавший под руководством Тейера, недавно сообщил об интересном наблюдении, что при трихинеллезе постоянно наблюдается необычайное относительное увеличение оксифильных лейкоцитов в крови, достигающее 68%. Абсолютные цифры также были значительно увеличены и достигли значений (например, 20 400), которые ни в коем случае не являются частыми даже при лейкемии.

Браун рассматривает это удивительное явление как патогномоничное для трихинеллеза, настолько, что в клинически неясном случае на основании выраженной эозинофилии он поставил диагноз трихинеллеза, который позже был полностью подтвержден.

5. Постфебрильная форма эозинофилии (после прекращения различных инфекционных заболеваний). В разделе о полинуклеарном нейтрофильном лейкоцитозе мы уже упоминали, что на пике большинства острых инфекционных заболеваний, за единственным исключением скарлатины, эозинофилы претерпевают относительное снижение и могут даже полностью исчезнуть. Однако в постфебрильный период часто обнаруживаются аномально высокие значения эозинофильных клеток или даже хорошо выраженный эозинофильный лейкоцитоз, который обычно достигает умеренной степени. Тюрк, например, при пневмонии обнаружил посткритическую эозинофилию в 5,67% случаев (430 абсолютных значений), после острого суставного ревматизма - в 9,37% случаев (970 абсолютных значений); Цапперт при малярии - через день после последнего приступа в 20,34% случаев (1486 на миллиметр³).

Эозинофилию, наблюдаемую в результате инъекций туберкулина, мы включаем, согласно с Цаппертом, в группу постфебрильного лейкоцитоза. Ибо это проявляется только после значительного повышения температуры. В течение реального периода реакции количество эозинофильных клеток снижается и снова увеличивается только после прекращения лихорадки. Повышение может быть очень значительным. В одном случае у Цапперта количество оксифилов увеличилось до 26,9%; в другом из его случаев наивысший абсолютный показатель, образовавшийся после инъекций туберкулина, составил 3220 на миллиметр.³ В случае с Гравицем эозинофилия была совершенно экстраординарной. Наиболее заметные изменения в крови произошли примерно через три недели после прекращения инъекций туберкулина, всего было введено восемь инъекций (от 5 до 38 мг). Исследование показало 4 000 000 красных кровяных телец на миллиметр³, 45 000 белых. Среди последних было десять эозинофилов на одного незозинофилов. Общее количество эозинофильных клеток составило около 41 000 на миллиметр³, в то время как остальные клетки в целом составили около 4000. Поскольку последний содержал полинуклеары, лимфоциты и другие формы, из этого следует, что в этом случае полинуклеарные нейтрофилы должны были быть очень сильно снижены, не только относительно, но и абсолютно; так что этот случай представляет собой состояние, прямо противоположное обычному лейкоцитозу и инфекционной форме в частности.

6. При злокачественных опухолях. При какексии из-за опухолей различными авторами наблюдалось увеличение количества эозинофильных клеток. Однако она имеет умеренную степень и не превышает 7-10%. Из 40 рассмотренных случаев Рейнбах обнаружил увеличение количества эозинофилов только в четырех, в случае саркомы предплечья он обнаружил 7,8%; бедра - 8,4%; злокачественной опухоли брюшной полости - 11,6%. Помимо этого, он описывает случай лимфосаркомы шеи метастазами в костный мозг, при котором было обнаружено беспрецедентное увеличение количества белых кровяных телец, и особенно эозинофильных клеток. Абсолютное число последних составило за один день около 60 000 человек! Это увеличение в 300 раз по сравнению с нормой, которое, за исключением лейкемии, несомненно, никогда ранее не обнаруживалось.

7. Компенсаторная эозинофилия (после удаления селезенки). Мы подробно рассматривали эту форму в главе о функции селезенки; и там уже упоминалось, что увеличение количества эозинофилов, обнаруженное Ридером, Вайсом и другими при хронических опухолях селезенки, также следует отнести к нарушению функции селезенки.

8. Лекарственная эозинофилия. В рамках этой группы приводится только одно наблюдение В. Нордена, который наблюдал появление эозинофилии до 9% у двух девочек с хлорозом после внутреннего введения камфары. У других пациентов это явление не повторялось. Но, вероятно, исследования, специально направленные в эту область фармакологии, принесли бы нам много интересных фактов.

О происхождении **полинуклеарного эозинофильного лейкоцитоза** авторы выдвинули различные теории, которые мы здесь последовательно критически обсудим.

В качестве объяснения часто приводится эксперимент Мюллера и Ридера; эти авторы не получают эозинофильные клетки крови из костного мозга, но предполагают, как весьма вероятное, что мелкозернистые клетки вырастают в эозинофилы в кровотоке. Этот процесс развития кажется очень невероятным по многим причинам. Поскольку все полинуклеарные клетки, циркулирующие в крови, находятся в одинаковых условиях питания, *априори* непостижимо, почему только относительно небольшая их часть должна подвергаться рассматриваемой трансформации. И совершенно необъяснимо, почему при инфекционном лейкоцитозе, когда количество полинуклеаров так сильно увеличивается, их созревание до эозинофилов должно оставаться полностью прерванным.

Но тот факт, что переход от нейтрофильных клеток к эозинофильным на самом деле никогда не наблюдался в крови, является решающим доказательством против гипотезы Мюллера и Ридера. Если бы эта гипотеза была верна, переходные стадии можно было бы легко обнаружить в каждом образце нормальной крови. Сами Ридер и Мюллер не в состоянии предложить какой-либо положительный результат такого рода, иначе они вряд ли удовольствовались бы авторитетом Макса Шульце, который утверждал, что показал переходные формы между мелкозернистыми и крупнозернистыми лейкоцитами в циркулирующей крови. Авторитет Макса Шульце в вопросах морфологии высок, и это совершенно справедливо; но не следует полагаться на него в поисках поддержки в проблемах, которые на самом деле являются гистохимическими и которые должны решаться соответствующими методами.

Как логическое следствие своей точки зрения и в решительном противоречии с Эрлихом, Мюллер и Ридер предполагают, что эозинофильные клетки костного мозга "являются скорее

выражением запаса, чем свежего образования там. Следовательно, костный мозг следует рассматривать по отношению к крупнозернистым клеткам крови скорее как хранилище, где эти клетки служат другим целям, которые в настоящее время не могут быть определены более точно".

Главную причину такого предположения эти авторы видят в том факте, что большинство эозинофилов в костном мозге являются мононуклеарными, в то время как эозинофилы нормальной крови обладают полиморфным ядром. Мюллер и Ридер сами должны были бы выдвинуть очевидное возражение, что то же самое справедливо и для ядра нейтрофилов. Тогда они увидели бы ошибку в своей теории, ибо, согласно ей, самый важный орган, подготавливающий кровь, представляет собой, так сказать, не колыбель клеток крови, а их могилу. Самое простое и понятное объяснение, основанное также на гистологических наблюдениях, несомненно, таково: мононуклеарные эозинофильные клетки превращаются в полинуклеарные в костном мозге, но последние попадают в кровь только благодаря своей способности к эмиграции. Поскольку эта точка зрения была принята подавляющим большинством авторов со времен статьи Эрлиха "О тяжелых анемических состояниях", мы полагаем, что можем довольствоваться приведенными выше возражениями против теории Мюллера-Ридера, хотя она даже совсем недавно нашла сторонников (*например*, Б. Ленхарц). Более того, Х. Ф. Мюллер в своей статье о бронхиальной астме (1893) занимает позицию, отличную от его предыдущей и приближающуюся к позиции Эрлиха.

При рассмотрении вопроса о возникновении полинуклеарной эозинофилии нам лучше всего начать с эксперимента Э. Нойссера. Нойссер обнаружил у пациента с пузырьчаткой, в крови которого было обнаружено значительное увеличение количества эозинофилов, что содержимое пузырьчатки почти полностью состояло из эозинофильных клеток. Теперь Нойссер продуцировал неспецифическую воспалительную буллу в коже с помощью везиканта и обнаружил, что клеточными элементами в ней были исключительно полинуклеарные нейтрофилы, участвующие во всех обычных воспалениях.

Точно аналогичные состояния, возникающие спонтанно, были продемонстрированы Лередде и Перреном при так называемой болезни Дюринга. Буллезы, которые появляются при этом дерматозе, содержат, пока их содержимое прозрачное, в основном полинуклеарные эозинофильные клетки. На более поздней стадии, как это обычно бывает, бактерии проникают в буллез, которые теперь заполняются нейтрофилами.

Согласно современным взглядам на нагноение, эксперимент Нойссера и наблюдение Лередде и Перрена могут быть объяснены только гипотезой о том, что эозинофильные и нейтрофильные клетки, как мы уже несколько раз упоминали, обладают разной хемотаксической раздражимостью. Следовательно, клетки-эозинофилы эмигрируют только в те части, где присутствует специфическое стимулирующее вещество. С этой точки зрения известные к настоящему времени эксперименты и клинические наблюдения за эозинофилией могут быть легко объяснены. Эксперимент Нойссера, например, может быть объяснен следующим образом. В пузырьчатке присутствует вещество, которое хемотаксически привлекает эозинофилы. Следовательно, клетки, обычно содержащиеся в крови, эмигрируют в них и создают картину эозинофильного нагноения. Если заболевание с самого начала приобретает только локализованное распространение, существенный признак процесса исключается. Однако совершенно иной вид проявляется, когда заболевание поражает большие площади. В

этих условиях большие количества специфического активного вещества попадают в кровоток путем абсорбции и диффузии. Здесь он оказывает сильное хемотаксическое влияние на физиологическое хранилище эозинофилов, костный мозг; приводит к увеличению количества эозинофилов в крови в большей или меньшей степени. Согласно общим биологическим законам, повышенная эмиграция костного мозга в настоящее время дополнительно стимулирует выработку новых клеток, и, следовательно, во время затяжной болезни может сохраняться эозинофилия.

Таким образом могут быть объяснены и другие клинические наблюдения. Голлаш обнаружил, что мокрота больных астмой содержит, помимо кристаллов Шарко-Лейдена, только клетки-эозинофилы. Следовательно, следует предположить, что внутри бронхиального дерева существует вещество, которое притягивает эозинофилы. Это предположение также подтверждается тесной связью, которая, согласно многим наблюдениям, существует между тяжестью заболевания и эозинофилией. Так, В. Норден отмечает, что эозинофильные клетки более многочисленны во время приступа. Они накапливались в особенно больших количествах после того, как приступы быстро происходили несколько дней подряд. То, что увеличение количества эозинофильных клеток в данном случае напрямую связано с приступами и не является выражением постоянной конституциональной аномалии, подтверждается случаем, в котором v. Noorden обнаружил 25% эозинофилов во время приступа, а несколько дней спустя смог наблюдать только один пример из двенадцати препаратов для маскировки: следовательно, уменьшение этой группы клеток.

Наблюдения Кэнона при кожных заболеваниях весьма схожи, поскольку он показал, что распространение болезни определяет степень эозинофилии в большей степени, чем ее интенсивность. И именно первый фактор непосредственно определяет количество специфического агента, поступающего в кровь.

К гипотезе Мюллера-Ридера и хемиотаксической теории лейкоцитоза эозинофилов недавно была добавлена третья, которую коротко можно назвать гипотезой локального происхождения клеток-эозинофилов. А. Шмидт, уделяя особое внимание астме, поднял вопрос, "не является ли при обширной продукции клеток-эозинофилов при астме локальная продукция в дыхательных путях более вероятной, чем происхождение из крови. Вполне можно рассматривать увеличение количества эозинофильных клеток в крови астматика как вторичное." Эта точка зрения, которую также отстаивали другие авторы, основывается, в частности, на следующих фактах и соображениях:

1. Что при различных заболеваниях носа, особенно при полипах слизистой оболочки и гиперплазии слизистой оболочки (Лейден, Бенно Леви и другие), в этих тканях обнаруживается большое скопление эозинофильных клеток, в то время как в крови их, по-видимому, не увеличивается. Это возражение легко отбросить с хемиотаксической точки зрения. Ибо, если в рассматриваемых местах присутствуют вещества, которые действуют хемотаксически на эозинофильные лейкоциты, то с течением времени должно происходить заметное накопление, без увеличения их количества в крови. С таким же успехом можно было бы заключить из эксперимента Неймана при лимфолейкозе, например, когда искусственное нагноение состояло только из полинуклеарных нейтрофильных клеток, что полинуклеарные клетки образовались в ткани, поскольку в крови они присутствовали в очень небольшом проценте. Ибо и в этом случае существует такое же несоответствие между кровью и конкретной тканью.

2. Адольф Шмидт выдвинул обратный аргумент. Он показал, что в мокроте пациентов с миелогенной лейкемией присутствовало не больше эозинофильных клеток, чем обычно обнаруживается в бронхиальном секрете, хотя кровь была необычно богата эозинофильными клетками. Однако, по нашему мнению, это наблюдение не подтверждает гипотезу местного происхождения, а, напротив, является четким доказательством того, что не большее или меньшее количество эозинофильных клеток в крови определяет их эмиграцию, а наличие специфически активных химических раздражителей. Ибо из наших наблюдений за лейкоцитозом при инфекционных заболеваниях мы знаем, что бактериостимулирующие вещества действуют на клетки-эозинофилы скорее отрицательно, чем положительно. И если обычная мокрота не богата эозинофилами, несмотря на выраженную эозинофилию крови, это соответствует только нашему опыту в целом. Действительно, это явление очень похоже на эксперимент Нойссера с пузырьчаткой, когда в конкретных очагах заболевания обнаруживалась эозинофилия, в то время как в абсцессах, напротив, искусственно вырабатывались только клетки-нейтрофилы. Наконец, мы можем воспользоваться, чтобы подкрепить нашу точку зрения, другим аналогичным экспериментом самого Шмидта. Он обнаружил множество эозинофильных клеток в мокроте пациента с астмой, но только нейтрофильные клетки в искусственно вызванном нагноении кожи.

Таким образом, мы видим, что основные доводы, выдвигаемые сторонниками теории локального происхождения, не являются доказательством против наиболее очевидных возражений, которые могут быть выдвинуты с хемиотаксической точки зрения. Более того, ни гистологических, ни экспериментальных доказательств этой теории дано не было, несмотря на многочисленные исследования в этом направлении. Тем не менее, не будет лишним объяснить возможности локального происхождения эозинофильных клеток. Во-первых, клетки-эозинофилы могут быть результатом прогрессирующей метаморфозы клеток нормальной ткани. То, что такой процесс возможен, доказывается местным происхождением тучных клеток. Они могут возникать, как всегда предполагали Эрлих и его школа, путем трансформации ранее существовавших клеток соединительной ткани[29]; но то, что то же самое справедливо и для клеток-эозинофилов, пока не доказано. Во-вторых, вполне возможно, что изолированные клетки-эозинофилы, ранее существовавшие в тканях, должны быстро размножаться и, таким образом, производить только локальное накопление. Многочисленные митозы можно было бы считать адекватным доказательством этого процесса. Но до сих пор не наблюдалось никаких признаков ядерного деления; более того, А. Шмидт, который проводил специальные эксперименты на этот счет с точки зрения своей теории, обнаружил их полное отсутствие.

В качестве третьей возможности локального происхождения эозинофильных клеток возможно их прямое происхождение от нейтрофильных клеток, и многие рассматривают это как своего рода созревание. Это предположение, тем не менее, должно быть охарактеризовано как несостоятельное, поскольку необходимое условие его обоснования, а именно наблюдение соответствующих переходных стадий, до сих пор не выполнено.

Таким образом, с помощью индуктивного метода мы приходим к выводу, что местное происхождение эозинофильных клеток вряд ли может обсуждаться. И этот вывод подтверждается сравнением с поведением тучных клеток, которые во многих отношениях родственны эозинофилам и существенно отличаются от них только характером своей

грануляции. Тучные клетки также, как и эозинофилы, составляют нормальную составляющую костного мозга и регулярно встречаются, кроме того, в нормальной крови, хотя и в очень небольшом количестве — согласно Канону, они составляют 0,28% лейкоцитов. Мы знаем, что тучные клетки вырабатываются в больших количествах локально, везде, где происходит избыточное питание соединительной ткани, например, при хронических заболеваниях кожи, слоновости, коричневом уплотнении легких. Таким образом, в случае с тучными клетками мы видим действительно реализованные условия, которые сторонники теории локального происхождения эозинофильных клеток только предполагают. Поэтому нам следует ожидать, что увеличение количества тучных клеток в крови или определенных воспалительных выделений ни в коем случае не будет редкостью. Помня об этом, Эрлих в течение 20 лет подвергал тщательному исследованию мокроту при эмфиземе и коричневом уплотнении легких. Тем не менее, он получил полностью отрицательные результаты. Специальные исследования крови, проведенные Сапон, также оказались практически отрицательными. У 22 здоровых людей Сапон полностью не смог обнаружить тучные клетки в девяти случаях, у остальных он обнаружил в среднем 0,47%; самый высокий процентный показатель составил 0,89%. Лишь в нескольких случаях кожных заболеваний было отмечено небольшое увеличение. Среднее значение составило 0,58%, следовательно, это число часто встречается у здоровых людей. Лейкоцитоз тучных клеток, сравнимый с эозинофильной или нейтрофильной формами лейкоцитоза, не был продемонстрирован в случаях Сапон или другими наблюдателями. С другой стороны, тучные клетки подвергаются значительному увеличению миелогенной лейкемии, во многих случаях равной или даже превышающей таковую у эозинофилов. Мы не допустим ошибки, выводя тучные клетки крови исключительно из костного мозга на основании этого факта; или предполагая, что их происхождение не из соединительной ткани, даже если их там чрезмерно много[30].

Мы думаем, что в предыдущих параграфах мы показали, что представленные до сих пор доказательства локального происхождения эозинофильных клеток не выдерживают выдвинутых возражений. Теперь перед нами стоит задача представить убедительные доказательства того, что скопление эозинофильных клеток в органах и выделениях должно быть объяснено эмиграцией из крови.

Это доказательство представляет большие трудности, поскольку мы обычно находим эозинофильные клетки во многих местах. Здесь мы не можем проследить процесс шаг за шагом, но нам приходится иметь дело с конечными условиями. Если бы мы могли наблюдать генез эозинофильных клеток в органах, обычно свободных от них, было бы легче прояснить этот вопрос. До настоящего времени доступно лишь одно наблюдение по этому вопросу. Микелис установил интересный факт, что при прерывании лактации у подсосных морских свинок в течение нескольких дней в молочных железах скапливается множество эозинофильных клеток, но не в просвете канальцев. Клетки-эозинофилы, кроме того, полинуклеарные, точно соответствующие клеткам крови, и поэтому их следует рассматривать как клетки-иммигранты. Мы можем объяснить это состояние в соответствии с современными взглядами следующим образом. При определенных условиях молочная железа способна к внутренней секреции, посредством которой вырабатываются вещества, обладающие специфическим хемотаксическим действием на клетки-эозинофилы. Когда нарушается внешняя секреция молока, внутренняя секреция ненормально повышается. Таким образом, может быть объяснен и

тот факт, что в исследованиях Микелиса эозинофильные клетки не попали в истинный секрет железы[31].

Точно такие же наблюдения были сделаны над патологическим материалом, впервые зафиксированные в блестящей и фундаментальной работе Гольдмана. В случае злокачественной лимфомы Гольдман обнаружил значительное скопление эозинофильных клеток внутри опухоли и анатомически продемонстрировал, что это было вызвано эмиграцией клеток из сосудистой системы. Следовательно, Гольдманн пришел к выводу, что эозинофильные клетки проникают в рассматриваемую ткань под действием определенных хемотаксических продуктов. Гольдман, а позже и Каутер, показали, что эти эозинофильные клетки возникают не просто из-за обычного воспаления; ибо при большом количестве других заболеваний лимфатических желез, особенно туберкулезных, они полностью отсутствуют. Подобным же образом Лередде и Перрен в своих исследованиях болезни Дюринга показали, что эозинофильные клетки, которые также присутствуют в большом количестве в кожной ткани, помимо содержимого булл, происходят из-за эмиграции из кровотока.

Таким образом, из ряда различных фактов очевидно, что клетки-эозинофилы, обнаруженные в тканях, не образовались там, а иммигрировали из кровотока. Естественно, часто бывает, что этот внешний вид сохраняется не во всех случаях одинаково отчетливо. Ибо, как было замечено в обычных полинуклеарных лейкоцитах, иммигрировавшие полинуклеарные эозинофилы могут аналогичным образом измениться на мононуклеарные клетки; возможно, они могут осесть и приблизиться к характеру фиксированных клеток соединительной ткани. Такие проявления могут легко дать основание для мнения, что в данном случае произошла обратная ядерная метаморфоза; это прогрессивное развитие от мононуклеарных эозинофилов к полинуклеарным клеткам.

Соглашаясь с Гольдманом, Ядассоном и Х. Ф. Мюллером, мы считаем, что единственным приемлемым объяснением упомянутых выше фактов является то, что клетки-эозинофилы подчиняются специфическим хемотаксическим стимулам. Исходя из этой гипотезы, мы можем легко понять эозинофильный лейкоцитоз, присутствие эозинофильных клеток в экссудатах и выделениях, а также локальное накопление такого рода клеток.

О природе этих хемотаксически активных веществ мы пока можем только догадываться. Среди клинических явлений, способных пролить свет на этот вопрос, мы еще раз упомянем тот факт, что продукты метаболизма бактерий отталкивают клетки-эозинофилы.

Противоположное поведение эозинофильных и нейтрофильных клеток очень хорошо иллюстрируется примером Лейхтенштерна:

"У очень анемичного, почти умирающего пациента с анкилостомиями в 1897 году в крови было обнаружено 72% эозинофильных клеток. Пациент заболел крупозной пневмонией, и в высокий лихорадочный период заболевания количество эозинофилов снизилось до 6-7%, а после прекращения пневмонии снова возросло до 54%. После удаления червя их количество сразу упало до 11%. В 1898 году у пациента было обнаружено лишь очень мало анкилостом; кристаллы Шарко больше не присутствовали в фекалиях; количество эозинофилов составило 8%".

Вопрос, какие клетки активно продуцируют при своем разрушении хемотаксические вещества, имеет очень большое значение; но на него нельзя ответить с помощью имеющегося в

настоящее время материала. Распад обычных гнойных клеток или лимфоцитов, по-видимому, не приводит к образованию каких-либо подобных веществ; но есть много свидетельств того, что продукты распада эпителиальных и эпителиоидных клеток действуют хемотаксически. Таким образом, мы можем объяснить частое возникновение эозинофилии при всех видах кожных заболеваний. Опять же, при всех атрофических состояниях слизистой оболочки желудка, кишечника и бронхов происходит локальное накопление клеток-эозинофилов; кроме того, количество клеток этого типа увеличивается по соседству с карциномой. Дополнительным подтверждением этой точки зрения является тот факт, что при бронхите и астме, чем меньше вырабатывается гнойного элемента секрета, тем многочисленнее клетки-эозинофилы. В этой связи заслуживает упоминания наблюдение Ядассона. Он наблюдал обилие эозинофильных клеток в очагах волчанки после инъекции туберкулина. Следовательно, в этих очагах при разрушении эпителиоидных клеток, вызванном туберкулином, должны были вырабатываться вещества, которые действуют хемотаксически на эозинофильные клетки.

Определенные вещества всасываются и попадают в кровь, а также придают ей хемотаксическую силу. Таким образом, прямая причина большинства форм эозинофилии, по-видимому, на самом деле кроется в разрушении тканей и в продуктах, вырабатываемых таким образом.

С другой стороны, не подлежит сомнению, что чужеродные организму вещества, циркулирующие в организме, могут химиотаксически воздействовать на клетки-эозинофилы[32]. Здесь можно особо упомянуть приведенные выше наблюдения хорошо выраженной эозинофилии при различных формах гельминтозов. Действие гельминтидов ранее рассматривалось как чисто местное, но количество указаний на то, что они действуют также путем выработки ядовитых веществ, продолжает увеличиваться. Так, Линстоу указал, что общее тифозное состояние и жировая дистрофия печени и почек, то есть органов, которых трихина не достигает, требуют предположения о наличии ядовитого вещества. А также у нескольких разновидностей анкилостомы имеются отчетливые свидетельства выработки яда. Из статьи Гусеманна "Яды для животных" (*Реальная энциклопедия* Эйленберга, 1867) мы узнаем, что точно так же, как *Ankylostomum* у человека вызывает хорошо известную тяжелую анемию, *Ankylostomum trigonocephalum* у собаки и *Ankylostomum perniciosum* у тигра вызывают аналогичные общие эффекты.

Bothrioccephalus latus также в настоящее время широко известен производством определенного токсичного вещества; и даже обыкновенный солитер нередко вызывает повреждения организма, которые следует отнести к действию яда.

Из этих наблюдений многое следует, что ленточные черви могут не только поглощать, но и выделять вещества, которые всасываются из кишечника хозяина и способны вызывать отдаленные эффекты. Одним из проявлений этих дистантных воздействий является, как настаивает Лейхтенштерн, эозинофилия крови. Мы не думаем, что на основании имеющихся у нас доказательств следует предполагать, что вещество, которое привлекает эозинофильные клетки, идентично с причиной анемии. Многие наблюдения, отсутствие, например, эозинофилии при ботриоцефальной анемии (Шауман), делают вероятным существование двух различных функций. В любом случае вещество, вызывающее эозинофилию, распространено более широко, чем то, которым вызвано анемическое состояние.

Лейкемия.

("Смешанный лейкоцитоз".)

Несмотря на огромный объем гематологических наблюдений последних десятилетий, значительная часть которых посвящена проблеме лейкемии, в литературе встречается много неясностей и неправильных представлений даже о важных фундаментальных идеях. Это особенно верно в отношении важного вопроса о различии между различными формами лейкоза.

С чисто клинической точки зрения обычно описывают селезеночную, лиеномедуллярную и чисто медуллярную (миелогенную) форму лейкоза. Но отличительные признаки в этой классификации грубы и чисто внешние, и им нет места в гематологии.

Нейман впервые показал, что лимфоидная пролиферация при лимфатической анемии не ограничивается лимфатическими железами, но может распространяться на селезенку и костный мозг. Эти пролиферативные процессы могут приводить к значительному увеличению, например, селезенки, без какого-либо изменения специфического характера лейкоза или состояния крови. Несмотря на опухоль селезенки, мы имеем дело с чисто лимфолейкозом. На обычном клиническом языке случай такого рода был бы описан как лиено-лимфолейкозом. Ненадежность и некорректность этой терминологии лучше всего иллюстрируется другой формой лейкозных метастазов. При лимфолейкозе печень может увеличиваться в результате лимфоматозного роста, превращаясь в большую опухоль, и тогда нам следует говорить о "гепато-лимфатической" форме лейкоза. Этот термин ни в коем случае не вводит в заблуждение так, как лиено-лимфатический; поскольку из первого никто не заключит, что какие-либо клетки печени попали в кровь, в то время как второй подразумевает идею, что специфические клетки селезенки принимают участие в изменениях крови.

Далее, предположение о чисто селезеночной разновидности лейкоза полностью не подтверждается данными гематологических исследований. Возможность специфических изменений в крови, зависящих исключительно от заболевания селезенки, представляется *априори* почти исключенной после того, что было сказано о физиологическом участии селезенки в образовании крови.

Патологические данные полностью подтверждают эту точку зрения. Эрлиху, по крайней мере, в огромном количестве случаев ни разу не удалось подтвердить существование чисто селезеночной формы на основании анализа крови[33].

Условия при миелогенном лейкозе весьма схожи, поскольку очаги миелоидной ткани могут появляться в селезенке или лимфатических узлах в зависимости от вида метастазирования. Поскольку специфичным процессом является разрастание миелоидной ткани, а не сопутствующий отек селезенки или лимфатических узлов, термин "лиеномедуллярный или медуллярно-лимфатический" лейкозы также следует охарактеризовать как нелогичный и вводящий в заблуждение.

Таким образом, с гистологической точки зрения мы различаем всего две формы лейкоза:

1. лейкозные процессы с разрастанием лимфоидной ткани:

"лимфолейкозы";

2. лейкозные процессы с пролиферацией миелоидной ткани:

"миелогенная лейкемия".

Сопутствующие клинические явления могут быть обозначены простыми недвусмысленными уточнениями, например, "лимфолейкозом с увеличением селезенки или печени"; "миелогенным лейкозом с увеличением лимфатических желез" и т.д.

Исходя из наших нынешних знаний, которые, следует отметить, все еще далеки от полноты, мы можем предположить, что лимфатический и миелолейкозный лейкозы имеют совершенно разную этиологию. Недавнее открытие Левита должно стать решающим в этом вопросе, поскольку он продемонстрировал при миелогенной лейкемии присутствие таких форм, как плазмодии, в белых кровяных тельцах, но не смог обнаружить их при лимфолейкемии.

Необходимость разделения лимфатического и миелогенного лейкозов дополнительно подтверждается фундаментальными клиническими различиями между ними.

Лимфолейкозы клинически подразделяются на две легко различимые формы. В первую очередь острый лимфолейкоз, характеризующийся быстрым течением, небольшой опухолью селезенки, склонностью к петехиям и общему геморрагическому диатезу. Своим поразительным течением эта болезнь произвела на всех наблюдателей впечатление острого инфекционного процесса.

Вторая форма лимфолейкоза отличается от предыдущей своим хроническим и часто очень затяжным течением. Селезенка свидетельствует о своем участии в заболевании, как правило, очень значительным увеличением. В настоящее время у нас нет исследований, достаточных для того, чтобы решить, представляет ли хронический лимфолейкоз единое заболевание или его следует этиологически подразделять. Гематологически все лимфолейкозы характеризуются большим преобладанием лимфоцитов, в особенности более крупных разновидностей. Здесь следует особо отметить, что обилие крови крупными лимфатическими клетками ни в коем случае не характерно для острой формы лейкоза, поскольку хронические, очень медленно прогрессирующие случаи демонстрируют то же состояние. Таким образом, в случае такого рода, наблюдавшемся в палатах Герхардта, все наблюдатели (Гравиц, В. Норден, Эрлих) обнаружили крупные клетки на протяжении всего процесса. В согласии с нашими замечаниями в другом месте (см. стр. 104), мы предполагаем в отношении происхождения лимфолейкоза, что увеличение количества лимфоцитов вызвано пассивным притоком в кровь, а не активной эмиграцией под действием химических раздражителей.

Миелогенный лейкоз представляет картину, которая отличается в каждом конкретном случае. В прежние годы различие между миелогенной лейкемией и простым лейкоцитозом представляло большие трудности. Эти состояния рассматривались как разные стадии одного и того же патологического процесса, и когда соотношение белых и красных кровяных телец превышало определенный предел (1:50), считалось, что лейкоцитоз прекращается и начинается лейкемия. С помощью аналитических цветовых методов впервые было раскрыто фундаментальное различие между этими двумя условиями. В настоящее время признано, что

лейкоцитоз - это главным образом увеличение количества нормальных полинуклеарных нейтрофильных лейкоцитов; в то время как при миелогенной лейкемии в кровь попадают ненормальные элементы. Введенные здесь клетки настолько характерны, что делают возможным диагноз лейкемии даже в очень редких случаях, когда общее количество белых кровяных телец ни в какой степени не увеличено. Лучший известный нам пример - это случай, наблюдаемый В. Норденом, в котором соотношение белого к красному составляло всего 1:200.

Хотя картина миелогенного лейкоза крови была так ясно нарисована Эрлихом, в литературе все еще встречаются неправильные представления и неясности. И они происходят из-за серьезных ошибок в наблюдении. Например, случалось, что неквалифицированные наблюдатели рассматривали и разрабатывали случаи лимфолейкоза как миелогенные. Очевидные отклонения, обнаруженные таким образом, копируются, как особо примечательные, из одной книги в другую. Из-за недостаточного владения методом окрашивания характерные и диагностически важные элементы (например, нейтрофильные миелоциты) часто ошибочны. Еще один источник ошибочных представлений заключается в том обстоятельстве, что типичное лейкозное состояние крови может существенно изменяться под влиянием интеркуррентных заболеваний. Таким образом, вторжение лейкоцитоза, вызванное вторичной инфекцией, способно более или менее стереть специфический характер крови. Такие условия, естественно, должны рассматриваться отдельно и не должны использоваться для искажения общих характеристик картины. Никто, конечно, не станет отрицать диагностическую ценность глюкозурии при сахарном диабете, потому что в условиях истощения, например, уровень сахара у диабетика может полностью исчезнуть, хотя болезнь продолжается. И никто не отрицает диагностической ценности опухоли селезенки при брюшном тифе, потому что увеличение селезенки может иногда уменьшаться под влиянием кишечного кровотечения.

Исходя из этих соображений, очевидно, необходимо вывести описание лейкозной крови из чистых неосложненных случаев; и построить его с помощью стандартных методов. Таким образом, получается тип, настолько характерный, что делает диагноз абсолютно достоверным только на основании анализа крови.

Здесь необходимо подчеркнуть этот сотни раз повторяющийся опыт с особой отчетливостью, поскольку некоторые недавние авторы даже еще не допускают полной диагностической важности исследования крови. В. Лимбек говорит в последнем издании своей *клинической патологии крови*, "Что не следует рассматривать изменения крови как неизменно надежный диагностический ресурс при миелогенной лейкемии; и что диагноз лейкемии не должен основываться на присутствии или значимости одной или нескольких клеток. Следует учитывать не только общие особенности случая, но и состояние крови". На эти замечания следует возразить, что до настоящего времени ни одному серьезному гематологу не приходилось диагностировать лейкозное заболевание главным образом "по наличию одной или нескольких клеток". По крайней мере, в работах Эрлиха и его учеников всегда было показано, что характер лейкозного состояния определяется только совпадением большого количества отдельных симптомов, каждый из которых необходим для постановки диагноза и которые, взятые вместе, являются абсолютно убедительными. Исходя из этих предпосылок, бесспорно, что только микроскопическое исследование крови на сухих препаратах, без помощи какого-либо другого клинического метода, может определить, страдает ли пациент лейкемией и относится ли она к лимфатической или миелогенной разновидности.

Микроскопическая картина миелогенного лейкоза, несмотря на почти постоянное увеличение количества белых кровяных телец, имеет разнообразный, крайне непостоянный характер. Это является результатом взаимодействия нескольких аномалий, а именно:

А. что в дополнение к полинуклеарным клеткам, их ранним стадиям, в крови также циркулируют мононуклеарные гранулированные тельца;

В. что все три типа гранулированных клеток, нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки участвуют в увеличении количества белых кровяных телец;

С. что появляются атипичные клеточные формы, *например*, карликовые формы всех видов белых кровяных телец; и другие митотические ядерные фигуры;

Д. что кровь всегда содержит красные кровяные тельца с ядрами, часто в большом количестве.

1. Мы начинаем с обсуждения мононуклеарных нейтрофильных клеток, "миелоцитов" Эрлиха. Они присутствуют в крови при медуллярном лейкозе в такой изобилии, что придают всей картине преимущественно мононуклеарный характер. Как мы часто упоминали, миелоциты в норме встречаются только в костном мозге, а не в циркулирующей крови. Их исключительная важность для диагностики миелогенной лейкемии, где они регулярно обнаруживаются лучшими наблюдателями, никоим образом не уменьшается их временным появлением при нескольких других заболеваниях (см. страницы 77, 78). Хотя, согласно исследованиям Тюрка, они иногда обнаруживались в критический период пневмонии как части общего лейкоцитоза, опасности спутать их с лейкозными изменениями крови не существует. От этого предохраняет (1) гораздо меньшее увеличение количества лейкоцитов; (2) уменьшение количества эозинофилов и тучных клеток; (3) тот факт, что миелоциты лейкозной крови почти всегда значительно больше; (4) преобладающий полинуклеарный характер лейкоцитоза, который не сглаживается небольшим процентным содержанием миелоцитов (максимум 12%); (5) несравненно меньшее абсолютное количество миелоцитов. Например, в наиболее выраженном случае болезни Тюрка, при котором процентное количество миелоцитов составило 11,9, расчет их абсолютного количества дает не более 1000 миелоцитов на миллиметр.³ Эта цифра не идет ни в какое сравнение с той, которая получается при лейкемии, где 50 000-100 000 миелоцитов на миллиметр.³ и более встречаются в случаях, которые никоим образом не являются экстремальными.

2. Мононуклеарные эозинофильные клетки. До внедрения метода окрашивания Мослер описывал крупные, крупнозернистые клетки, "клетки костного мозга", как характерные для миелогенной лейкемии. Их следует рассматривать как по большей части идентичные мононуклеарным эозинофильным клеткам, замеченным Мюллером и Ридером как своеобразные и метко описанным ими как аналоги эозинофилов предыдущей группы. Они выглядят как крупные элементы с овальным, слабо окрашивающимся ядром. Бесспорно, являясь ценным признаком лейкоза, они далеко не так важны, как мононуклеарные нейтрофильные клетки, как следует из численного превосходства последних. Рассматривать наличие "эозинофильных миелоцитов" как абсолютное доказательство существования лейкемии недопустимо, поскольку они иногда присутствуют в небольшом количестве при других заболеваниях.

3. Абсолютное увеличение количества эозинофильных клеток. В своей первой статье о лейкемии Эрлих заявил, что абсолютное количество полинуклеарных эозинофилов всегда

значительно увеличивается при миелогенной лейкемии. Это утверждение Эрлиха было воспринято с некоторым протестом; В. Лимбек в своем учебнике даже говорит о "предполагаемом" увеличении количества эозинофильных клеток. Хорошо известная работа Мюллера и Ридера, в частности, породила это возражение и поставила под сомнение диагностическую важность эозинофильных клеток. Однако эти авторы основывают свое противоречие на ложных посылках.

Ведь Эрлих говорил не об увеличении процентного содержания эозинофильных клеток, а только об увеличении их абсолютного числа. Если в случае лейкоза обнаруживается только нормальное процентное содержание эозинофилов, это все равно указывает на значительное абсолютное увеличение; и Мюллер и Ридер сами полностью подтвердили бы утверждение Эрлиха, если бы они рассчитали абсолютные цифры только в нескольких своих случаях. Выбрав из семи случаев, приведенных в этой статье, те, где на основе приведенных данных возможно получить абсолютное количество эозинофильных клеток, мы получаем следующие результаты:

Случай	29	3.5%	эос.	14,000	на мм. ³
"	30	3.9%	"	8,000	"
"	31	3.4%	"	11,000	"

Цифра, приведенная Заппертом как высокое нормальное значение, равна 250. В этих случаях среднее число равно 11 000, то есть в 50 раз больше. Таким образом, наблюдений самих Мюллера и Ридера вполне достаточно, чтобы подтвердить заявление Эрлиха.

Абсолютное количество эозинофильных клеток естественным образом зависит в определенной степени от относительного соотношения белых и красных кровяных телец, и чем больше относительное количество лейкоцитов, тем больше должно быть количество эозинофилов. Цапперт, например, обнаружил в своих делах следующие цифры:

Соотношение белых и красных кровяных телец.	Абсолютное количество эозинофилов.
1:24	3,000-4,560
1:18	3,300
1:15	7,000
1:13	8,700
1:11	6,000
1:7.6	8,300
1:7.0	7,600
1:7.0	29,000
1:5.0	14,000
1:3.8	34,000.

Помимо приблизительного параллелизма между двумя рядами цифр, этот реферат показывает, что минимальное значение — 3000 эозинофилов с соотношением белого к красному 1: 24 — все еще в 15 раз превышает норму. Более того, максимальная цифра, найденная Заппертом в 30 000 человек, ни в коем случае не должна считаться экстремальной. Нередки случаи лейкоза, при которых мы обнаруживаем 100 000 эозинофилов на миллиметр.³ и более.

Исходя из этих цифр, следует признать, что абсолютное увеличение количества эозинофильных клеток при медуллярном лейкозе не является "предполагаемым" (v. Limbeck), а, напротив, очень реально и значительно.

То, что абсолютное и относительное количество эозинофильных клеток может заметно снижаться при определенных осложнениях лейкоза, не является исключением из закона, согласно которому количество эозинофильных клеток увеличивается при миелогенном лейкозе. В этой связи необходимо соблюдать самоочевидный принцип, согласно которому сравнимы только аналогичные условия. Стандартом сравнения для пациента с лейкозом, страдающего тяжелым сепсисом, является кровь не здорового человека с нормальными количественными показателями, а пациента, аналогично пораженного тяжелым сепсисом. Теперь мы знаем, что при сепсисе количество эозинофильных клеток чрезвычайно уменьшается, так что Цапперт в пяти случаях подобного рода не смог распознать никаких эозинофилов в крови. В противоположность этому выделяется случай миелогенной лейкемии, описанный Ридером и Мюллером, осложненный тяжелым и смертельно завершающимся гнойным процессом. Вследствие острого нейтрофильного лейкоцитоза, вызванного септической инфекцией, количество эозинофилов быстро снизилось с 3,5% до 0,43% (за 4 часа до смерти). Однако абсолютное количество эозинофильных клеток на этой терминальной стадии все еще составляло 1400-1500 на миллиметр³, следовательно, было значительно повышено по сравнению с неосложненным сепсисом. Авторам не следовало оспаривать важность эозинофильных клеток для диагностики лейкемии в подобных случаях; напротив, они должны были видеть в них решающее подтверждение постоянства абсолютного увеличения количества эозинофилов в лейкозной крови.

В то время, когда Эрлих сформулировал свое предположение о диагностической важности эозинофильных клеток при лейкозе, простой эозинофильный лейкоцитоз (см. стр. 148), впервые обнаруженный позже при исследовании астмы и др., был неизвестен. Ибо не может возникнуть путаницы между лейкемией и состояниями, сопровождающимися эозинофилией, поскольку их можно отличить только по клиническим признакам. Более того, анализ крови предоставляет широкие возможности для дифференциальной диагностики: (1) общее увеличение лейкоцитов в этом случае редко достигает степеней, напоминающих лейкемию; (2) эозинофильные клетки являются исключительно полинуклеарными; (3) тучные клетки и нейтрофильные миелоциты почти полностью отсутствуют.

В пользу диагностической ценности абсолютного увеличения количества эозинофильных клеток говорят и те случаи, когда при заболевании крови, очень напоминающем лейкемию, отсутствие эозинофильных клеток исключает диагноз этого заболевания. В случае карциномы костного мозга, описанной Эпштейном, с анемичным строением крови (почти всегда это можно упомянуть при лейкемии) было обнаружено заметное увеличение количества белых кровяных телец, многочисленных нейтрофильных миелоцитов и красных кровяных телец с ядрами. Любой, кто считает, как Мюллер и Ридер, что количество эозинофильных клеток не обязательно учитывать при постановке диагноза, должен в этом случае иметь диагноз миелогенной лейкемии. Однако, согласно системе Эрлиха, это было невозможно из-за полного отсутствия эозинофильных клеток.

Из всех этих наблюдений следует, что абсолютное увеличение количества эозинофильных клеток необходимо для диагностики лейкоза.

4. Абсолютное увеличение количества тучных клеток. При миелогенной лейкемии всегда увеличивается количество тучных клеток. Их можно подсчитать в лейкозной крови с помощью окрашивания трикислотой или эозинометиленовым синим. Как показано в первом примере, они выглядят как полинуклеарные клетки, свободные от гранул, поскольку при их гранулировании смесь трехкислот не окрашивает.

Во всех случаях миелогенной лейкемии увеличение количества тучных клеток является абсолютным и значительным. Обычно их столько же или вдвое меньше, чем эозинофилов, иногда они могут превышать последние по количеству. Отсюда следует, что тучные клетки подвергаются увеличению числа относительно большему, чем эозинофильные клетки, поскольку в норме они составляют всего около 0,28%. Они, возможно, имеют большую диагностическую ценность, чем эозинофилы, потому что до настоящего времени мы не знали ни о каком другом состоянии (в отличие от эозинофильного лейкоцитоза), при котором происходит заметное увеличение количества тучных клеток.

5. Атипичные формы белых кровяных телец. Среди них следует упомянуть: (a) карликовые формы полинуклеарных нейтрофилов и эозинофильных элементов соответственно. Как правило, в небольших масштабах они напоминают нормальные полинуклеарные клетки. (b) Карликовые формы мононуклеарных нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, которые соответствуют псевдолимфоцитам, описанным в другом месте (см. стр. 78). Важность этих карликовых форм лейкоза пока еще недостаточно объяснена; и трудно решить, являются ли они уже мелкими формами при попадании в кровяной поток, или они образуются там в результате деления крупной клетки. (c) Клетки с митозами. Раньше особое значение придавалось наблюдению за митозами, поскольку они рассматривались как свидетельство того, что увеличение количества белых кровяных телец происходит в самой циркулирующей крови, и это предположение было специально поддержано Левитом.

Большое количество авторов (Х. Ф. Мюллер, Вертхайм, Ридер) продемонстрировали митозы, особенно миелоцитов, в циркулирующей крови при лейкозе. Однако им нельзя приписать никакой диагностической значимости. Они обнаруживаются во всех случаях только в очень небольшом количестве. Таким образом, Мюллер говорит, что обычно ему приходится просматривать многие тысячи белых клеток, прежде чем он столкнется с одним митозом. Только в одном случае он обнаружил несколько более обильные показатели ядерного деления, когда наблюдался один митоз только на несколько сотен лейкоцитов.

Эти действительно негативные наблюдения показывают, что митозы играют совершенно незначительную роль в увеличении количества клеток в самой крови. Для диагностики лейкемии они бесполезны.

6. Эритроциты с ядрами образуют постоянный компонент лейкозной крови. В разных случаях их количество сильно различается; в одном случае они встречаются крайне редко, в другом - каждое поле содержит очень много. Наиболее часто встречается нормобластический тип, но бок о бок с ним иногда обнаруживаются мегалобласты и переходные между ними формы. Митозы в красных кровяных дисках были описаны разными авторами, но не имеют теоретического или клинического значения. Появление эритробластов при лейкемии может быть либо специфическим феноменом, либо просто выражением анемии, сопровождающей лейкемию. Мы склоняемся к первому предположению, поскольку появление

такого количества эритроцитов с ядрами вряд ли когда-либо наблюдается при других анемиях той же тяжести.

Вот и все о характеристиках лейкозной крови, на основании которых ставится диагноз заболевания. Мы должны добавить, что, хотя в любом случае медуллярного лейкоза каждый конкретный описанный фактор должен быть распознан, все же характер его проявления, его количественное соотношение с другими и с общим объемом крови чрезвычайно различаются. За исключением степени увеличения лейкоцитов, ни один случай не отличается от другого в отношении других аномалий. В одном случае кровь имеет крупноклеточный, мононуклеарный нейтрофильный характер; в другом преобладает увеличение количества эозинофильных клеток; в третьем преобладают эритроциты с ядрами; в четвертом мы видим переполнение крови тучными клетками. И, следовательно, приводит к множеству комбинаций, и каждый отдельный случай имеет свои индивидуальные особенности[34].

Особое значение имеет изучение изменений, вызванных определенными интеркуррентными заболеваниями, в картине крови при медуллярном лейкозе. Этот момент недавно стал объектом детального исследования, в частности А. Френкеля, Лихтгейма и других[35]. По мнению этих авторов, под влиянием лихорадочных заболеваний общее количество лейкоцитов может быть значительно снижено. Кроме того, изменяется состав крови, так что характеристики миеломы становятся менее выраженными, а полинуклеарные нейтрофильные элементы в значительной степени преобладают. У последних процентное соотношение общего лейкоцитоза может достигать 90% и более.

Здесь мы упомянем несколько редких случаев, требующих особого внимания, демонстрирующих изменения, которым может подвергаться лейкозная кровь, и иногда представляющих почти непреодолимые трудности в диагностике. Мы находим лишь единичный случай такого рода, упомянутый в литературе. Цапперт сообщил о пациенте, у которого в феврале 1892 года проявились типичные признаки миелогенной лейкемии. Среди прочего, было обнаружено, что соотношение белых и красных клеток составляет 1:4,92, и было подсчитано 1400 эозинофильных клеток на мм.³ (3,4%). В конце сентября того же года пациентку в плачевном состоянии доставили в больницу, где она вскоре скончалась от постепенно ослабевающих сил. В течение этого периода наблюдения соотношение белого к красному составляло 1:1,5; процентное содержание эозинофилов - 0,43; мононуклеары, большинство из которых не имели нейтрофильных грануляций, составляли 70% лейкоцитов. Цапперт прямо упоминает, что эти мононуклеарные клетки никоим образом не были похожи на лимфоциты по общему внешнему виду. При вскрытии Цапперт обнаружил, что костный мозг усеян негранулированными мононуклеарными клетками, а эозинофильных клеток было гораздо меньше, чем обычно бывает в лейкозном костном мозге. Блашштейн под руководством Эрлиха исследовал второй случай такого рода. Этот пациент также в течение некоторого времени был объектом точных клинических исследований из-за миелогенной лейкемии. Во время его последнего пребывания в больнице кровь можно было исследовать только за день до летального исхода, что было прямым следствием септического осложнения. При явно лейкозном составе крови было обнаружено 62% полинуклеарных клеток, 17,5% мононуклеаров размером примерно с обычный миелоцит, 0,75% эозинофильных клеток, эритроциты с ядрами в умеренном количестве. Преобладание полинуклеарных и небольшое количество

эозинофильных клеток легко объяснить септической инфекцией; с другой стороны, наиболее удивительно отсутствие гранул в мононуклеарных клетках.

Эти два наблюдения можно интерпретировать, только предположив потерю организмом на определенных терминальных стадиях способности образовывать нейтрофильные субстанции. Аналогичные состояния возникают при состояниях, не связанных с лейкозом; например, в поразительном случае постгеморрагической анемии, описанном Эрлихом. Очень важно обратить внимание на эти случаи, которые до настоящего времени практически игнорировались, поскольку незнание их возникновения может легко привести к грубым ошибкам относительно природы и происхождения мононуклеарных клеток и возникновению селезеночной формы лейкоза.

Наконец, мы должны обсудить важный вопрос, как **следует объяснить происхождение миеломной крови**. Согласно нашим представлениям, рассматриваются две возможности. Либо мы имеем дело с пассивным притоком элементов костного мозга, либо с активной эмиграцией из костного мозга в кровотоки. Этот важный и трудный вопрос, безусловно, еще не полностью созрел для обсуждения. Наиболее весомое возражение, которое можно выдвинуть против активной эмиграции клеток костного мозга, вытекает из поведения белых кровяных телец на стадии теплого микроскопирования. Эти исследования были проведены рядом авторов, из которых можно упомянуть Бисядецкого, Неймана, Хайема, Левита, Майе, Гилберта и, в частности, Х. Ф. Мюллера на основании его краткого изложения этого предмета. Что касается поведения задействованных здесь форм клеток, все авторы согласны с тем, что лимфоциты ни при каких условиях не проявляют ни малейшего спонтанного движения; в то время как полинуклеарные нейтрофильные клетки всегда проявляют сильную сократительную способность. Что касается форм, наиболее характерных для лейкозной крови, то эти утверждения частично противоречат друг другу. Некоторые авторы отрицают всякое спонтанное движение этих клеток; но большинство из них сообщают о наблюдениях, из которых следует, что нельзя отрицать определенную силу спонтанного движения. Следует признать, что в вопросах такого рода отрицательные результаты ослабляются положительными данными. Thus Jolly recently described similar observations as follows: "C'étaient des changements de forme sur place, lents et peu considérables, formations de bosselures à grands rayons, passage d'une forme arrondie à une forme ovulaire ou bilobée etc. Ces mouvements étaient visibles dans les observations i et iv et appartenaient surtout à des globules de grande taille." Естественно, невозможно решить, достаточно ли этих мельчайших движений для спонтанного передвижения. Но нельзя сразу исключить предположение, что они достаточны. Это действительно подтверждается дальнейшим наблюдением Джолли за мононуклеарными эозинофильными клетками костного мозга. До сих пор считалось установленным, что эти клетки полностью лишены спонтанного движения. Однако Джолли недавно удалось исследовать образец из случая типичной лейкемии, при которой почти все клетки-эозинофилы демонстрировали активное движение. He says: "Ces globules granuleux actifs présentaient des mouvements de progression et des changements de forme caractéristiques et rapides; cependant je n'ai pas vu ces globules présenter de pseudopodes effilés; de plus, leurs contours restaient presque toujours assez nettement arrêtés. Ces particularités correspondent exactement à la description, qu'a donnée depuis longtemps Max Schultze des mouvements des cellules granuleuses du sang normal." Исследование сухих образцов из того же случая показало, как прямо упомянул Джолли, что кровь содержала, как это всегда

бывает при лейкозе, полинуклеарные и мононуклеарные эозинофильные клетки. В отличие от всех предыдущих наблюдений, Джолли продемонстрировал активное спонтанное движение мононуклеарных эозинофильных клеток. Амебоидное движение мононуклеарных клеток наблюдается так редко не потому, что у них отсутствует эта функция, а, очевидно, из-за недостатков методов исследования, которые, как очевидно, довольно грубы и совершенно непригодны для тонких биологических процессов. В литературе есть много примеров неудач этого метода, даже в случае клеток с бесспорной подвижностью. Таким образом, Ридеру не удалось обнаружить никакой сократительной способности у большинства полинуклеарных лейкоцитов в случае злокачественной лимфомы, тогда как согласно всем другим наблюдениям они обладают этим свойством без исключения.

Мы думаем, что тогда мы должны сделать вывод, что слабая подвижность мононуклеарных клеток, как эозинофильных, так и полинуклеарных, является лишь кажущейся и обусловлена грубым методом исследования. На самом деле они, несомненно, обладают достаточной мобильностью для эмиграции.

Еще одно, но гораздо менее весомое возражение против мнения, что миелогенная лейкемия является активным лейкоцитозом, состоит в том, что гной, искусственно вырабатываемый у пациентов с лейкозом, почти всегда имеет гистологический состав нормального гноя. Но, исходя из наших предыдущих подробных замечаний, мы должны ожидать миеломного состава гноя только в том случае, если специфический болезненный агент лейкемии присутствовал в концентрированной форме в месте воспаления. Точно так же, как мы видели при пузырьчатке, эозинофильное нагноение по Нойссеру возникало только в специфической пузырьчатке, но не в искусственно созданных очагах нагноения. Мы знаем, что хемотаксические стимулы обычных инфекционных агентов никоим образом не оказывают положительного влияния на миелоциты. Напротив, из вышеупомянутых наблюдений за трансформацией лейкозной крови под влиянием инфекционных заболеваний ясно следует, что обычные бактериальные яды действуют отрицательно в хемотаксическом смысле как на эозинофильные, так и на нейтрофильные мононуклеарные клетки. При таких обстоятельствах нам действительно следует ожидать, что искусственно вызванное нагноение у пациентов с лейкозом будет иметь не миеломный, а полинуклеарный нейтрофильный характер.

Задачей дальнейших исследований будет точное изучение продуктов воспаления, например, плевритного экссудата у пациентов с лейкозом, с целью выяснения вопроса, могут ли при особых условиях заболевания все лейкоциты, характерные для лейкозии, не выделяться из крови. Так, в случае плеврита у пациента с лейкозом Эрлих получил впечатление от препаратов, что на самом деле произошла "миелоидная" эмиграция, уносящая все элементы крови в экссудат. Это наблюдение не доказывает правоту, поскольку численная оценка соотношения белых и красных кровяных телец в экссудате не производилась. И эти оценки необходимы для того, чтобы неоспоримо доказать активную эмиграцию белых кровяных телец в экссудат и исключить их чисто механическое поступление из кровотока, *per rhexin*.

Гипотеза активного происхождения миеломии в значительной степени подтверждается дальнейшим рядом аргументов. При лейкозе, помимо миелоцитов, значительно увеличиваются и полинуклеарные лейкоциты, и их активная эмиграция не вызывает сомнений. И точка зрения, согласно которой мононуклеарные клетки вымываются в кровь, исключает версию о

единственном способе возникновения лейкозного состояния крови; и обязывает нас к в высшей степени искусственному объяснению его возникновения.

Морфологические изменения лейкозной крови под влиянием инфекционных заболеваний могут быть объяснены только с точки зрения теории эмиграции. Ибо, если белые кровяные тельца были механически удалены из костного мозга в целом, непостижимо, чтобы бактериальная инфекция привела к изменению этого процесса в сторону полинуклеарного лейкоцитоза. С другой стороны, это изменение характера легко объясняется, как мы более подробно показали выше, предположением, что обычные бактериальные яды положительно химиотаксически действуют только на полинуклеарные нейтрофильные клетки, но отрицательно на другие формы.

Мы объясняем происхождение лейкозной крови эмиграцией в кровь под влиянием специфического лейкозного агента не только сформированных полинуклеарных элементов, но также их мононуклеарных, эозинофильных и нейтрофильных ранних стадий; и классифицируем миелогенную лейкемию с активными лейкоцитозами.

СНОСКИ:

[25] Естественно, обычный лейкоцитоз может сочетаться с лимфомией. Мы уже упоминали в другом месте (см. стр. 102), что при лейкоцитозе пищеварения или заболеваниях кишечника у детей происходит такое совпадение.

[26] Так называемый лейкоцитоз агонии мы не рассматриваем как истинный лейкоцитоз, а только как выражение остановки кровообращения, вызванной этим состоянием. Это приводит к накоплению белых кровяных телец на стенках сосудов, особенно в периферических частях тела, которые, как правило, используются для клинического исследования. Таким образом, моделируется лейкоцитоз.

[27] Также представляет интерес наблюдение за поведением эозинофильных клеток при пассивной форме лейкоцитоза, лимфомии. *Априори* оба условия могут быть объединены. Как установил К. С. Энгель, при врожденном сифилисе у детей обнаруживается одновременное выраженное увеличение лимфоцитов и эозинофильных клеток. Лимфоцитоз в этих случаях, вероятно, обусловлен анатомическими изменениями лимфатических желез, а эозинофилия - специфическим хемотаксическим воздействием.

[28] В своей монографии об анемии ботриоцефалов Шауман, ссылаясь на поведение эозинофильных клеток, утверждает, что он обнаружил их лишь в нескольких случаях этого заболевания.

[29] Эта точка зрения недавно получила поразительное подтверждение в интересном эксперименте Баумера, который произвел на себе посредством продолжительной стимуляции *Urticaria ureus* значительное увеличение за четыре дня тучных клеток в раздраженных участках кожи.

[30] Таким образом можно объяснить, что хорошо выраженного базофильного лейкоцитоза до сих пор не наблюдалось. Вещества, которые привлекают тучные клетки, очень редко вырабатываются в организме; гораздо реже, чем соответствующие вещества, привлекающие

для эозинофилов. При патологических состояниях, когда присутствовали вещества, притягивающие тучные клетки, можно было бы обнаружить нагноение тучных клеток или также лейкоцитоз тучных клеток. В этой связи наибольший интерес представляет наблюдение Альберта Найссера. Он встретился (по личному общению) с одним из бесчисленных случаев гонореи, при котором гнойный секрет полностью состоял из тучных клеток.

[31] Унгер недавно опубликовал полностью аналогичные наблюдения тучных клеток в молочной железе человека. Под влиянием застоя молока он увидел инвазию ткани железы типичными тучными клетками.

[32] Здесь заслуживает упоминания очень интересное наблюдение Гольдмана. Гольдман обнаружил в препаратах поджелудочной железы *proteus sanguineus*, содержащих паразитов, что количество эозинофильных клеток по соседству с инкапсулированными паразитами было значительно увеличено, тогда как в более отдаленных частях их искали тщетно.

[33] Здесь в качестве характерного примера можно упомянуть случай, наблюдавшийся некоторое время назад Эрлихом. Женщина получила удар в область селезенки в результате падения с крыши, что постепенно привело к заметному увеличению селезенки. Поскольку никаких других симптомов не появилось, ответственный хирург предложил спленэктомию, исходя из предположения о чистом лейкозе селезенки. Исследование крови, однако, показало состояние, полностью соответствующее миелогенной лейкемии, и, таким образом, предотвратило хирургическое вмешательство.

[34] Эрлих однажды смог распознать препараты крови, уравнивая различные формы клеток, после потери их меток примерно в десяти случаях лейкоза.

[35] Литература, предоставленная А. Френкелем.

V. УМЕНЬШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА БЕЛЫХ КРОВЯНЫХ ТЕЛЕЦ (ЛЕЙКОПЕНИЯ).

Уменьшение количества белых кровяных телец играет — по сравнению с их увеличением — очень незначительную *роль* в клинических наблюдениях. Это встречается лишь при нескольких группах заболеваний и редко достигает заметной степени. Кобланк описал наиболее заметное снижение количества бесцветных клеток при следующем замечательном состоянии крови. У крепкого мужчины 25 лет, внутренние органы которого были признаны здоровыми, произошли короткие эпилептиформные приступы, в результате одного из которых наступила смерть. Вскрытие не дало никаких указаний на причину смерти. За те три дня, что он находился под наблюдением, было проведено два исследования крови. В одном из них, из десяти препаратов для покровного стекла, не было обнаружено ни одного белого кровяного тельца, а во втором только один пример.

Мы упомянули здесь этот случай, потому что он примечателен как крайняя лейкопения, никогда ранее не наблюдавшаяся. Объяснение, однако, невозможно из-за неясности общего клинического состояния.

В остальных условиях, при которых происходит значительное уменьшение количества лейкоцитов, очень хорошо известны. Мы выделяем две основные группы:

1. Лейкопения вследствие разрушения части белых кровяных телец (Левит);
2. Лейкопения вследствие недостаточного притока белых кровяных телец:
 - а. при инфекционных заболеваниях, вызванных отрицательным хемотаксисом;
 - б. при анемии и т.д. из-за нарушения работы костного мозга.

Мы более подробно рассмотрели лейкопению, экспериментально вызванную Левитом, в главе о лейкоцитозе. Мы там объяснили, что согласно современным взглядам, мы должны иметь дело не с фактическим разрушением лейкоцитов, а просто с измененным распределением в кровотоке.

Среди инфекционных заболеваний, при которых возникает гиполейкоцитоз, в первую очередь следует упомянуть брюшной тиф. Уменьшение происходит в основном за счет полинуклеарных клеток. Неосложненная корь также обычно протекает с выраженной лейкопенией, особенно отчетливой во время вспышки и на пике экзантемы. Эти случаи инфекционной лейкопении следует объяснять не разрушением белых кровяных телец, а скорее уменьшением притока, вызванного циркуляцией веществ, отрицательно хемотаксических для полинуклеарных элементов.

Лейкопения имеет еще одно значение в определенных случаях тяжелой анемии, когда она указывает на крайне неблагоприятный прогноз. Эрлих описал (*Charité Annalen*, 1888) случай постгеморрагической анемии, закончившейся летальным исходом, когда произошло резкое уменьшение количества лейкоцитов. Точные цифры показали, что большая доля (80%) белых кровяных телец состояла из лимфоцитов, в то время как полинуклеары составляли 14% (вместо 70-72% в норме). Эозинофильные клетки и эритроциты с ядрами полностью отсутствовали. Эрлих объяснял эти явления недостаточной активностью костного мозга, которая выражалась в недостаточном образовании красных и белых кровяных телец. В качестве анатомической основы этой недостаточной активности он предположил, что в этом случае жировой костный мозг больших длинных костей не мог быть заменен на кроветворный красный костный мозг, как это обычно бывает при тяжелых анемиях. В двух случаях вскрытие полностью подтвердило этот диагноз, поставленный при жизни.

Тромбоциты крови.—Гематоконии.

Тромбоциты были впервые описаны Хайемом, позже Биззоzero, как третий форменный элемент нормальной крови. Они представляют собой округлые или овальные диски, свободные от гемоглобина. Они чрезвычайно нестабильны при механических, термических и химических воздействиях. Их размер составляет около 3 мкм. Особенно характерна их тенденция, обусловленная необычайной липкостью, собираться в крупные комочки, "виноградные гроздья". Это обстоятельство значительно облегчает отличие тромбоцитов крови от других форменных элементов, но затрудняет их подсчет. Прибор, обычно используемый для подсчета кровяных телец, по этой причине обманчив, поскольку тромбоциты быстро прилипают к его стенкам и остаются там. Все ранние авторы (например, Биззоzero) пытались устранить эту ошибку с помощью какой-либо конкретной разбавляющей жидкости; но некоторые из этих

элементов все еще оставались прикрепленными к стенкам капиллярной трубки смесительного устройства.

Недавно Броди и Рассел рекомендовали новую смесь, в которой тромбоциты остаются совершенно изолированными и в то же время окрашиваются. Они позволяют капле крови, вытекающей из пункции, попасть в каплю жидкости, а затем оценивают относительную долю красных кровяных телец к тромбоцитам[36]. Рецепт для их решения следующий:

Георгин-глицерин,
2%-ный раствор поваренной соли ... равные части.

Другим методом, используемым большинством более поздних авторов, является относительный подсчет тромбоцитов крови в окрашиваемом сухом образце. Эрлих обнаружил, что тромбоциты крови выделялись по их темно-красному цвету, соответствующему количеству содержащейся в них щелочи, в препаратах, обработанных йодоэозиновым методом (см. стр. 46). Новый метод Рабля намного сложнее и никоим образом не более полезен, он основан на окрашивании гематоксилином железа, рекомендованном Э. Хайденхайном для демонстрации центросом. Более удобен метод Канифоли, который еще не опубликован. Он заключается в фиксации сухого препарата в течение 20 минут в парах осмотической кислоты и окрашивании в концентрированном водном растворе метиленового синего.

Что касается значения тромбоцитов в крови, большинство авторов, из которых мы должны прежде всего упомянуть Хайема, Бизозеро, Лейкера, обоснованно предполагают, что они предварительно образуются в живой крови. Противоположную этому точку зрения, отстаиваемую, в частности, Левитом, согласно которой эти формы сначала возникают в крови после того, как она покинула сосуды, мы можем охарактеризовать на основании наших собственных обширных наблюдений как неточную.

Тромбоциты крови из-за их небольшого размера и полного отсутствия ядерного вещества обычно считаются не аналогичными реальным клеткам. Представляют ли они собой прижизненное осаждение веществ плазмы или же они отпочковываются от клеток, в настоящее время нельзя решить с уверенностью, хотя многие факты, по-видимому, подтверждают последнее предположение. То, что они содержат гликоген (см. стр. 45), указывает на то, что они являются потомками клеток крови. Более того, в сухих препаратах часто встречаются признаки, которые вызывают подозрение, что тромбоциты происходят из красных кровяных телец (Kœrpe). Арнольд также наблюдал процессы зарождения красных кровяных телец не только экстравазкулярно, но и интраваскулярно в брыжейке молодых морских свинок и видел, как отсеченные элементы превращаются в формы, свободные от гемоглобина.

Наши знания о физиологической функции тромбоцитов крови также все еще нуждаются в значительном дополнении. Первоначальная точка зрения Хайема, который рассматривает тромбоциты как ранние стадии красных кровяных дисков и по этой причине называет их "гематобластами", по мнению большинства гематологов, несостоятельна.

С другой стороны, почти во всех более поздних работах (см. сборник Левита) признается тесная связь тромбоцитов крови со свертыванием, впервые обнаруженная Бизозеро. Является ли

вещество тромбоцитов непосредственно материалом для образования фибрина, как утверждает Бизозеро, или, согласно наблюдениям Эберта и Шиммельбуша за образованием тромбов, они играют лишь второстепенную роль, пока не решено. Углубляться здесь в химическую сторону этой сложной проблемы значило бы завести нас слишком далеко, поэтому мы обратимся лишь к нескольким клиническим наблюдениям, которые иллюстрируют взаимосвязь между свертывающей способностью крови и количеством содержащихся в ней тромбоцитов.

Заметное увеличение количества тромбоцитов в крови наблюдается при хлорозе (Muir) и постгеморрагической анемии (Hayem). В обоих случаях наблюдается значительное повышение свертывающей способности крови. Напротив, важно наблюдение Дениса, который обнаружил в двух случаях пурпury, когда, как хорошо известно, свертываемость крови всегда значительно снижена или даже может быть полностью разрушена, только одно морфологическое изменение крови - очень заметное уменьшение количества тромбоцитов. Эрлих также имел возможность исследовать аналогичный случай, в котором полностью отсутствовали тромбоциты в крови.

Х. Ф. Мюллер описал четвертый сформированный компонент крови и дал ему название "hæmosopliae", или "атомы крови", "кровавая пыль". Он обнаруживается в плазме крови в виде очень маленьких бесцветных частиц, похожих на гранулы или кокки, с высокой рефрактерностью, с очень активным молекулярным движением, которые сохраняют свою форму под наблюдением в течение очень длительного времени без каких-либо специальных мер предосторожности. Согласно Мюллеру, эти тельца не почернели от осмотической кислоты и, вероятно, не содержат жира; они, по-видимому, не имеют никакой связи с образованием фибрина, поскольку они всегда лежат вне фибриновой сети. Мюллер обнаружил их в любой нормальной крови, однако в различном количестве; значительно увеличились в случае Morbus Addisonii; уменьшились при голодании и кахексии.

Необходимы более подробные наблюдения, чтобы определить химическую природу этих форм. Эксперименты в этом направлении путем экстракции эфиром или с использованием веществ, окрашивающих жир, алканы, суданского красителя, а также сравнительные исследования липидной крови должны быть успешными.

СНОСКИ:

[36] Физиологические показатели, полученные Броуди и Расселом с помощью этого метода, значительно превышают показатели более ранних авторов. Они обнаружили соотношение тромбоцитов к эритроцитам 1:85, или абсолютное количество около 635 000 на миллиметр.^{^3}

ЛИТЕРАТУРА[37].

Altmann. Über die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. *Leipzig*, 1 Aufl. 1890. 2 Aufl. 1894.

Арнольд. Zur Morphologie und Biologie des Knochenmarks. *Архив Вурхова*, Bd. 140.

— Über die Herkunft der Blutplättchen. *Centralbl. f. allg. Pathologie und path. Anat.* Bd. 8, 1897.

Асканазы. Über einen interessanten Blutbefund bei rapid letal verlaufender Anæmie. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1893, стр. 23.

— Über Bothriocephalus-Anæmie, und die prognostische Bedeutung der Megaloblasten in anæmischem Blut. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1895, стр. 27.

Баркер. О присутствии железа в гранулах эозинофильных лейкоцитов. *Больница Джона Хопкинса. Булла.* № 42, 1894.

Bäumer. Beiträge zur Histologie der Urticaria simplex und pigmentosa, mit besonderer Berücksichtigung der Bedeutung der Mastzellen für die Pathogenese der Urticaria pigmentosa. *Вступительная диссертация. Berlin*, 1895.

Бек. Über Quecksilber-Exantheme. *Charité Ann.* Bd. 20.

против Бека. Subcutane Milzruptur, Milzexstirpation, Heilung. *Münch. Med. Woch.* 1897, № 47.

Benario. Noch einmal die Leucocytschatten Klein's. *Deutsche Med. Woch.* 1894, № 27.

Бернацки. Untersuchungen über die chemische Beschaffenheit bei pathologischen, insbesondere bei anæmischen Zuständen. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1894, том. xxiv. (Ссылки на литературу.)

Биззозеро. Über die Bildung der roten Blutkörperchen. *Архив Вирхова*, 1884, том xciv.

— Über einen neuen Formbestandtheil des Blutes, und dessen Rolle bei der Thrombose and der Blutgerinnung. *Архив Вирхова*, 1882, том xc.

Bleibtreu, L. Kritisches über den Hæmatokrit. *Берл. клин. Woch.* 1893, № № 30, 31.

Bleibtreu, M. und L. Eine Methode zur Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente im Blut. *Pflüger's Archiv*, 1892, vol. li.

Бликс-Хедин. Скандинавский архив Ф. Пат. 1890 г. (цитируется Лимбеком).

Броуди и Рассел. Подсчет количества тромбоцитов в крови. *Journ. Физиологии*, 1897, № № 4 и 5.

Браун, Т. Р. Больница Джона Хопкинса . *Вестник*, 1897.

Buchner. Untersuchungen über die bacterienfeindlichen Wirkungen des Blutes and Blutserums. *Свод правил гигиены*, том x, 1890.

Bücklers. Über den Zusammenhang der Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute mit dem Vorkommen der Charcot'schen Krystalle in den Fæces bei Wurmkranken. *Münch. Med. Woch.* № № 2 и 3.

Calleja. Distribución y Significación de las Células cebadas de Ehrlich. *Rivista trimestr. микрорафия*, том i, 1896.

Канон. Über eosinophilen Zellen and Mastzellen im Blut Gesunder und Kranker. *Deutsche Med. Woch.* 1892, № 10.

Cohnheim. Vorlesungen über allgemeine Pathologie. i. and ii. *Berlin*, 1877.

Cohnstein und Zuntz. Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben unter verschiedenen physiologischen and pathologischen Bedingungen. *Pflüger's Archiv*, 1888, vol. xlii.

Креди. Über die Exstirpation der kranken Milz an Menschen. *Langenbech's Archiv*, 1883, vol. xxxviii. (Литература.)

Czerny. Zur Kenntniss der glycogenen und amyloiden Entartung. *Arch. f. exp. Path. und Pharm.* 1893, vol. xxxi.

Денис. Un nouveau cas de Purpura avec diminution considérable des plaquettes. *Revue: La Cellule*, vol. v. pt. 1.

Дибалла. Über den Einfluss des Hämoglobingehaltes und der Zahl der Blutkörperchen auf das specifische Gewicht des Blutes bei Anämischen. *Deutsche Arch. f. klin. Med.* 1896 г., вып. lvii.

Док. Zur Morphologie des leukämischen Blutes. *Московский международный университет. Конгресс*, 1897 год.

Дунин. Über anämische Zustände. Leipzig, 1895. *Volkman's Sammlung klin. Vorträge*. N.F. 135.

Эрреп. Über die Untersuchung der Blutkörperchen beim Aufenthalt im Hochgehirne. *Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte*, 1892, vol. xxxii. *Конгресс внутренней медицины* 1893, том xii.

Ehrlich. Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie and Klinik des Blutes. *Berlin*, 1891.

—— Beiträge zur Ätiologie und Histologie pleuritischer Exsudate. *Charité Ann.* 1880, vol. 7.

—— Zur Kenntniss des acuten Milztumors. *Charité Ann.* 1882, vol. ix.

—— Über schwere anämische Zustände. *XI. Конгресс f. inn. Med.* 1892.

—— De- und Regeneration roter Blutscheiben. *Verhandl. d. Gesellsch. d. Charité Ärzte*, June 10 and Dec. 9, 1880.

—— **und Frerichs.** Über das Vorkommen von Glycogen im diabetischen und im normalen Organismus. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1883, том 7.

Einhorn. Über das Verhalten der Lymphocyten zu den weissen Blutkörperchen. *Вступительная диссертация. Berlin*, 1884.

Elze. Das Wesen der Rhachitis und Scrophulose und deren Bekämpfung. *Berlin*, 1897.

Engel, C. S. Hæmatologischer Beitrag zur Prognose der Diphtherie. *Verhandl. d. Vereins f. inn. Med. zu Berlin*, 1896, 1897.

—— Über verschiedene Formen der Leucocytose bei Kindern. *XV. Конгр. f. inn. Med.* 1897.

Epstein, J. Blutbefunde bei metastatischer Carcinose des Knochenmarks. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1896, том xxx.

Эйкманн. Blutuntersuchungen in den Tropen. *Архив Вирхова*, том. cxxvi.

Фано. Цитируется **В. Лимбеком**.

Fischer, A. Untersuchungen über den Bau der Cyanophyceen und Bacterien. *Jena*, 1897.

Fraenkel, A. Über acute Leukæmie. *Deutsche Med. Woch.* 1895, № 39-43.

— **und Benda, C.** Klinische Mittheilungen über acute Leukæmie. *XV. Congr. f. inn. Med.* 1897.

Frerichs. Über den plötzlichen Tod and über das Coma bei Diabetes. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1883, том vi.

Габби. Die Blutveränderungen nach Exstirpation der Milz, in Beziehung zur hæmolytischen Function der Milz. *Ziegler's Beiträge zur path. Anat.* том xix. часть 3.

Габричевский. Klinisch-hæmatologische Notizen. *Арх. ф. опыт. Path. u. Pharm.* 1891, том. xxviii.

— Mikroskopische Untersuchungen über Glycogenreaction im Blut. *Арх. ф. опыт. Path. u. Pharm.* 1891, том. xxviii.

Gärtner, C. Über eine Verbesserung des Hæmokrit. *Берл. клин. Woch.* 1892, № 36.

Глогнер. Über das specifische Gewicht des Blutes des in den Tropen lebenden Europæers. *Архив Вирхова*, том. cxxvi.

Goldberger und Weiss, F. Die Jodreaction im Blut und ihre diagnostische Verwertung in der Chirurgie. *Wiener klin. Woch.* 1897.

Гольдманн. Beitrag zu der Lehre von dem "malignen Lymphom." *Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat.* 1892, vol. iii.

Goldscheider und Jakob. Über die Variationen der Leucocytose (Literature). *Zeitschr. f. klin. Med.* том xxv. 1894.

Gollasch. Zur Kenntniss des asthmatischen Sputums. *Fortschritte d. Med.* 1889, vol. vii.

Grawitz, E. Über die Einwirkung des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. *Берл. Клин. Woch.* 1895, № 33, 34.

Grawitz, E. Klinische Pathologie des Blutes. *Berlin*, 1896.

— Über Blutbefunde bei Behandlung mit dem Koch'schen Mittel. *Charité Ann.* 1891.

— Klinisch-experimentelle Blutuntersuchungen. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1892, vols. xxi. xxii.

Галланд. О гранулярных лейкоцитах. *Journ. из физиологии.* 1896, том xix.

Hahn, M. Über die Beziehungen der Leucocyten zur bactericiden Wirkung des Blutes. *Archiv f. Hygiene*, 1895, том xxv.

Hammerschlag. Über das Verhalten des specifischen Gewichtes des Blutes in Krankheiten. *Центральный пр. ф. клин. Мед.* 1891, № 44.

— Über Hydræmie. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1892, том xxi.

— Über Blutbefunde bei Chlorose. *Wiener Med. Presse*, 1894, № 27.

Hankin, E. H. Über den Ursprung und das Vorkommen von Alexinen im Organismus. *Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde*, 1892, vol. xii.

Харди, В. Б. Блуждающие клетки и бациллы. *Journ. из физиологии*. 1898.

- Кровяные тельца ракообразных. *Journ. из физиологии*. 1892.

Хартманн и Вакес. Les modifications du sang après la splénectomie. *Комп. rend. de la Société de Biologie*. X-я серия, том iv. 1897.

Хайем. Du sang. *Париж*, 1889г.

— Du caillot non rétractile. Suppression de la formation du sérum sanguin dans quelques états pathologiques. *Акад. des Sciences*, Nov. 1896. (Sem. médic.)

— Des globules rouges à noyau dans le sang de l'adulte. *Арх. физ. норма. этот путь*. Третья серия, том i, 1883.

Герц, Макс. Blutkrankheiten. *Архив Вирхова*, том II. cxxxiii.

Hirschfeld, H. Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leucocyten. *Инаугурация. Диссертация. Berlin*, 1897.

Хоппе-Сейлер. Verbesserte Methode der colorimetrischen Bestimmung des Blutfarbstoffgehaltes im Blut und in anderen Flüssigkeiten. *Zeitschr. f. phys. Chemie*, vol. xvi.

Хауэлл. История жизни форменных элементов крови. (Цитируется **Х. Ф. Мюллером.**)

Israel, O. und Leyden. Demonstrationen in der Berliner medicinischen Gesellschaft. *Берл. Клин. Воч.* 1890, № 40.

Israel und Pappenheim. Über die Entkernung der Säugethiererythroblasten. *Архив Вирхова*, том. cxliii.

Jadassohn. Demonstration von eosinophilen Zellen in Lupus und in anderen Geweben. *Verhandl. d. deutschen dermatolog. Gesellsch.* II. и III. Конгресс. (Цитируется по **Х. Ф. Мюллеру**, "Бронхиальная астма").

против Якша. Über die prognostische Bedeutung der bei croupöser Pneumonie auftretenden Leucocytose. *Центрл. ф. клин. Мед.* 1892, № 5.

Janowski, W. Zur Morphologie des Eiters verschiedenen Ursprungs. *Arch. f. Path. u. Pharm.* 1895, том. xxxvi.

v. Jaruntowski und Schröder, E. Über Blutveränderungen im Gebirge. *Münch. Мед. Воч.* 1894, № 48.

Дженнер. Новый препарат для быстрой фиксации и окрашивания крови. *"Ланцет"*, 1899.

Jolly, M. J. Sur les mouvements amiboïdes des globules blancs du sang dans la Leucémie. *Комп. rend. de la Soc. de Biolog.* Серия X., том 5, 1898.

Джонс, Уортон. *Философские труды*, 1846, том i.

Кантер. Über das Vorkommen von eosinophilen Zellen in malignem Lymphom und bei einigen anderen Lymphdrüsenerkrankungen. *Инаугурация. Диссертация. Breslau*, 1893.

Кантак и Харди. Морфология и распределение блуждающих клеток млекопитающих. *Journ. из физиологии*. 1894.

- О признаках и поведении блуждающих клеток лягушки, особенно по отношению к микроорганизмам. *Фил. Пер.* 1894 года.

Кикодзе. Die pathologische Anatomie des Blutes bei der croupösen Pneumonie. *Инаугурация. Диссертация.* (Русский). Рецензировано в *Центральном научном издании. Путь. и. path. Анат.* 1891, № 3.

Клебс. Ср. XI. *Конгр. f. inn. Med.* Обсуждение.

Холм. Über die Blutkörperchen bei wirbellosen Thieren. *Sitzungsber. d. kais. Akademie d. Wissensch. in Wien.* Mathematisch-naturwissenschaftl. Cl. 1893, vol. cii. Пункт 6.

Кобланк. Zur Kenntniss des Verhaltens der Blutkörperchen bei Anæmie, unter besonderer Berücksichtigung der Leukæmie. *Инаугурация. Диссертация. Berlin*, 1889.

Кеппе. Über Blutuntersuchungen im Gebirge. *Congr. f. inn. Med.* 1893, том xii.

— Über Blutuntersuchungen in Reiboldsgrün. *Münch. Med. Woch.* 1895.

— Über den Quellungsgrad der roten Blutscheiben durch äquimoleculare Salzlösungen, und über den osmotischen Druck des Blutplasmas. *Арх. ф. Анат. у. физ. Phys. Abt.* 1895.

Kündig. Über die Veränderungen des Blutes im Hochgebirge bei Gesunden und Lungenkranken. *Correspondenzbl. f. Schweiz. Ärzte*, 1897, 1 and 2.

Laache. Die Anæmie. *Христиания*, 1883 год.

Лабоди-Лаграв. Traité des maladies du sang. *Париж*, 1893.

Лейкер. Über eine neue klinische Blutuntersuchungs-methode. (Specifische Resistenz der roten Blutkörperchen.) *Wiener med. Presse*, 1890, № 35.

— Die Blutscheiben sind constante Formelemente des normal circulierenden Säugethierblutes. *Архив Вирхова*, 1889, том. cxvi.

Landois, L. Lehrbuch der Physiologie des Menschen. *Wien u. Leipzig*, 1887.

Lazarus, A. Blutbefund bei perniciöser Anæmie. *Verhandl. d. Vereins f. inn. Med. Deutsche Med. Воч.* 1896, № 23.

Leredde et Perrin. Anatomie pathologique de la Dermatose de Dühring. *Ann. de Dermat. u сифилограф.* Третья серия, VI.

Lewy, Benno. Über das Vorkommen der Charcot-Leyden'schen Krystalle in Nasentumoren. *Берлин. клин. Воч.* 1891, № №. 33 и 34.

Leyden, E. Über eosinophile Zellen aus dem Sputum von Bronchialasthma. *Deutsche Med. Woch.* 1891, № 38.

Лихтхайм. Leukæmie mit complicierender tuberculöser Infection. *Verein f. wissenschaftl. Heilkunde zu Königsberg*, Feb. 1897.

против Лимбека. Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 2-е Изд. *Jena*, 1896.

— Über die durch Gallenstauung bewirkten Veränderungen des Blutes. *Центральный медицинский центр* 1896 г., № 33.

Litten. Über einige Veränderungen roter Blutkörperchen. *Берл. Клин. Woch.* 1877, № 1.

Левит. Die Blutplättchen, ihre anatomische und chemische Bedeutung. Reviewed in Lubarsch-Ostertag's *Ergebn. d. allgem. Pathol. Wiesbaden*, 1897. (Литература.)

— Protozoennachweis im Blute und in den Organen leukæmischer Individuen. *Центральный государственный архив* 1898 г., вып. xxiii.

Loewy, A. Über Veränderungen des Blutes durch thermische Einflüsse. *Берл. Клин. Woch.* 1896, № 4.

— **und Richter, P. F.** Über den Einfluss von Fieber und Leucocytose auf den Verlauf von Infektionskrankheiten. *Deutsche Med. Woch.* 1895, № 15.

— — Zur Biologie der Leucocyten. *Архив Вирхова*, 1898, том ii.

Лионне. De la densité du sang. *Париж*, 1892г.

Maragliano. Beitrag zur Pathologie des Blutes. *XI. Конгресс f. inn. Med.* 1892.

Максон. Untersuchungen über den Wasser- und den Eiweissgehalt beim kranken Menschen. *Deutsches Archiv f. klin. Med.* 1894 г., вып. liii.

Майер, Карл Герман. Die Fehlerquellen der Hæmometer-Untersuchung (v. Fleischl). *Deutsches Archiv f. klin. Med.* том. lvii. (Множество ссылок.)

Mayer, S. Über die Wirkung der Farbstoffe Violett B. und Neutralroth. *Sitzungsb. d. deutschen naturwissensch.-med. Vereins f. Böhmen. "Ломос"*, 1896, № 2.

Mendel, K. Ein Fall von myxœdematösem Cretinismus. *Берл. клин. Woch.* 1896, № 45.

Мениканти. Über das specifische Gewicht des Blutes und dessen Beziehungen zum Hæmoglobingehalt. *Deutsches Archiv f. klin. Med.* 1892, том 1.

Mercier. Des modifications de nombre et de volume que subissent les erythrocytes sous l'influence de l'altitude. *Арх. de Physiologie.* V-я серия, vi. 1894.

Meunier. De la leucocytose dans la coqueluche. *Комп. rend. de la Soc. de Biologie.* X-я серия, 1898 год.

Michælis, L. Beiträge zur Kenntniss der Milch-secretion. *Арх. ф. микр. Anat. u. Entwicklungsgeschichte*, vol. li. 1898.

— Die vitale Färbung, eine Darstellungsmethode der Zellgranula. *Арх. ф. микроск. Anat. u. Entwicklungsgeschichte*, 1900.

Мишер. Über die Beziehungen zwischen Meereshöhe und Beschaffenheit des Blutes. *Correspbl. d. Schweiz. Ärzte*, 1892, 23.

Mosler. Die Pathologie und Therapie der Leukæmie. *Berlin*, 1872.

Мьюир Р. Вклад в физиологию и патологию крови. *Journ. из Анатомии. и физики.* том xxv. 1891.

Müller, H. F. Die Morphologie des leukæmischen Blutes und ihre Beziehungen zur Lehre von der Leukæmie (Summary). *Centralbl. f. allg. Путь. u. path. Anat.* т. v. nos. 13 и 14.

— Zur Leukæmie-Frage. *Deutsches Arch. f. klin. Мед.* том. xlviii.

— Über die atypische Blutbildung bei der progressiven perniciösen Anæmie. *Deutsches Arch. f. klin. Мед.* 1893, том ii.

— Zur Lehre vom Asthma bronchiale. *Centralbl. f. allg. Путь. u. path. Anat.* 1893, том iv.

— **und Rieder.** Über Vorkommen and klinische Bedeutung der eosinophilen Zelle im circulierenden Blut des Menschen. *Deutsches Arch. f. klin. Мед.* том. xlviii.

— — Über einen bisher nicht beachteten Formbestandtheil des Blutes. *Centralbl. f. allg. Путь. u. path. Anat.* 1896.

Neumann, E. Über Blutregeneration und Blutbildung. *Zeitschr. f. klin. Мед.* 1881, том iii.

— Farblose Blut- und Eiterzellen. *Берлин. клин. Воч.* 1878 г., № 41.

Neumann, E. Ein neuer Fall von Leukæmie mit Erkrankung des Knochenmarks. *Arch. d. Heilkunde*, 1872, vol. XIII.

Neusser. Über einen besonderen Blutbefund bei uratischer Diathese. *Wien. клин. Воч.* 1894, № 39.

— Klinisch-hæmatologische Mittheilungen (Pemphigus). *Wien. клин. Воч.* 1892, № № 3 и 4.

v. Noorden. Untersuchungen über schwere Anæmie. *Charité Ann.* 1889, vol. xvi.

— Beiträge zur Pathologie des Asthma bronchiale. *Zeitschr. f. klin. Мед.* том XX.

Нотнагель. Оссиеумная лимфадения. *Internat. клин. Rundschau*, 1891. (Цитируется **Эпштейном.**)

Rappenheim. Die Bildung der roten Blutscheiben. *Инаугурация. Диссертация. Berlin*, 1895. (Достаточно ссылок.)

— Über Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten. *Deutsche Med. Воч.* 1897, вып. xlviii.

Pée. Untersuchungen über Leucocytose. *Инаугурация. Диссертация. Berlin*, 1890.

Пейпер. Zur Symptomatologie der tierischen Parasiten. *Deutsche Med. Воч.* 1897, № 48.

Perles. Beobachtungen über perniciöse Anæmie. *Берл. Клин. Воч.* 1893, № 40.

Pfeiffer, Th. Über die Bleibtreu'sche Methode zur Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente im Blut und die Anwendbarkeit derselben auf das Blut gesunder und kranker (insbesondere fiebernder) Menschen. *Центральная больница. инн. Мед.* 1895, № 4.

Провазек. Vitalfärbungen mit Neutralroth an Protozoën. *Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoolog.* 1897.

Прус. Eine neue Form der Zellenartung. Секреторная фуксинофильная дегенерация. *Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.* 1895, vol. vi.

Przesmycki. Über die intravitale Färbung des Kernes und des Protoplasmas. *Биолог. Центральный отдел.* том. xvii. nos. 9 и 10. (Обширная библиография по ядерному окрашиванию.)

Апулиеэе. Über die physiologische Rolle der Riesenzellen. *Доктор медицинских наук* 1897, том xv. № 19.

Квинке. Weitere Beobachtungen über perniciöse Anæmie. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* том XX.

— Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* том. xxiii.

— Über Eisentherapie. *Volkman's Sammlung klin. Vorträge.* N.F. 129.

Рабл. Über eine elective Färbung der Blutplättchen in Trocken-präparaten. *Wien. klin. Woch.* 1896, № 46.

Rählmann. Über einige Beziehungen der Netzhautcirculation zu allgemeinen Störungen des Blutkreislaufes. *Архив Вирхова*, том iii.

Reinbach. Über das Verhalten der Leucocyten bei malignen Tumoren. *Langenbech's Archiv*, 1893, vol. xlv.

Reinert. Die Zählung der roten Blutkörperchen. *Leipzig*, 1891.

Ribbert. Beiträge zur Entzündung. *Архив Вирхова*, 1897, том ii.

Rieder. Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes. *Leipzig*, 1893.

— Beiträge zur Kenntniss der Leucocytose (Literature). *Leipzig*, 1892.

Rindfleisch. Über Knochenmark und Blutbildung. *Арх. ф. микр. Anat.* 1880.

— Über den Fehler der Blutkörperchenbildung bei der perniciösen Anæmie. *Архив Вирхова*, 1890, т. cxxi.

в. Роецкий. Contributions à l'étude de la fonction hæmatopoïétique de moëlle osseuse. *Арх. биологических наук. Pétersbourg*, 1877. Т. V.

Сэдлер. Klinische Untersuchungen über die Zahl der corpusculären Elemente und den Hæmoglobingehalt des Blutes. (Цитируется **Тюрком**.) *Доктор медицинских наук* 1892 года.

Шауман. Zur Kenntniss der sogenannten Bothriocephalus-Anæmie. *Berlin*, 1894.

— und Rosenquist. Zur Frage über die Einwirkung des Höhenklimas auf die Blutbeschaffenheit (Prelim. Комм.). *Congr. f. inn. Med.* 1896, № 22.

Schiff. Über das quantitative Verhalten der Blutkörperchen und des Hæmoglobins bei neugeborenen Kindern und Säuglingen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Zeitschr. f. Heilkunde*, 1890, vol. ii.

Schimmelbusch. Die Blutplättchen und die Blutgerinnung. *Архив Вурхова*, 1885, том ii.

Шмальц. Die Untersuchung des specifischen Gewichtes des menschlichen Blutes. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 1891, вып. xlvii.

— Die Pathologie des Blutes und der Blutkrankheiten. *Leipzig*, 1896.

Schmidt, A. Demonstration mikroskopischer Präparate zur Pathologie des Asthma. *Kongr. f. inn. Med.*

Schultze, Max. Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwendung bei Untersuchung des Blutes. *Arch. f. mikr. Anat.* 1865, vol. i.

Schultze, O. Die vitale Methylenblaureaction der Zellgranula. *Anatom. Anzeiger*, 1887.

Schumburg and Zuntz, N. Zur Kenntniss der Einwirkungen des Hochgebirges auf den menschlichen Organismus. *Pflüger's Archiv*, 1896, vol. lxiii.

Захват. Über einen Fall von Ankylostomiasis. *Инаугурация. Диссертация. Berlin*, 1892.

Разливается. See **Ehrlich**, Farbenanalytische Untersuchungen.

Stiénon. Recherches sur la leucocytose dans la Pneumonie aigue. *Bruxelles*, 1895.

— De la leucocytose dans les maladies infectueuses. *Bruxelles*, 1896.

Штирлин. Blutkörperchenzählung und Hæmoglobinbestimmung bei Kindern. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 1889, том xlv.

Stintzing und Gumprecht. Wassergehalt und Trockensubstanz des Blutes beim gesunden und kranken Menschen. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 1894 г., вып. xliii.

Tarchanoff, J. R. Die Bestimmung der Blutmenge am lebenden Menschen. *Pflüger's Archiv*, vols. xxiii, xxiv.

Teichmann. Mikroskopische Beiträge zur Lehre von der Fettresorption. *Инаугурация. Диссертация. Breslau*, 1891.

Thoma und Lyon. Über die Methode der Blutzählung. *Архив Вурхова*, том. lxxxiv.

Troje. Über Leukæmie und Pseudoleukæmie. *Берл. клин. Воч.* 1892, № 12.

Tschistowitsch. Sur la quantité des leucocytes du sang dans les pneumonies fibrineuses à issue mortelle. Рецензия: *Centralbl. f. d. Med. Wissensch.* 1894, № 39.

Türk. Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei acuten Infectiouskrankheiten. *Wien u. Leipzig*, 1898.

Unger. Das Colostrum. *Архив Вурхова*, том ii, 1898.

Унна. Über mucinartige Bestandtheile der Neurofibrome und des Centralnervensystems. *Monatshefte f. prakt. Dermatologie*, 1894, vol. xviii.

Усков и работы его учеников. See *Archiv des sciences biologiques, St Pétersbourg*.

Утеманн. Zur Lehre von der Leukæmie. *Инаугурация. Диссертация. Berlin*, 1888.

Вио. Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez des habitants des hauts-plateaux de l'Amérique du Sud. *Cosc. rend. d. l'Acad. des Sciences*, iii.

Вирхов. Weisses Blut (Leukæmie). *Архив Вирхова*, том i.

- Клеточная патология. 4-е изд. *Berlin*, 1871.

Waldstein. Beobachtungen an Leucocyten u. s. w. *Berl. клин. Воч.* 1895, № 17.

Weiss. Hæmatologische Untersuchung. *Wien*, 1896.

— Über den angeblichen Einfluss des Höhenklimas auf die Hæmoglobinbildung. *Zeitschr. f. phys. Хим.* 1896-1897, вып. xxii.

Wendelstadt, H. und Bleibtreu, L. Beitrag zur Kenntniss der quantitativen Zusammensetzung des Menschenblutes unter pathologischen Verhältnissen. *Zeitschr. f. klin. Мед.* 1894, том xxv.

— — Bestimmung des Volumens und des Stickstoffgehaltes des einzelnen roten Blutkörperchens in Pferde- und Schweineblut. *Pflüger's Archiv*, vol. lii.

Westphal. Über Mastzellen. *Инаугурация. Диссертация. Berlin*, 1880. (Ср. **Ehrlich**, Farbenanalytische Untersuchungen.)

Винтерниц. Weitere Untersuchungen über Veränderungen des Blutes unter thermischen Einwirkungen. *Wiener klin. Воч.* 1893, № 47.

Wolff, F. und Кœppe. Über Blutuntersuchungen in Reiboldsgrün. *Münch. med. Воч.* 1893, № 11.

Райт. Замечания по методам увеличения и уменьшения свертываемости крови. *Брит. Мед. Журнал*, 1894.

Zangemeister. Ein Apparat für colorimetrische Messungen. *Zeitschr. f. Biologie*, 1896, vol. xxii.

Zappert, J. Über das Vorkommen der eosinophilen Zellen im anæmischen Blut. *Zeitschr. f. klin. Мед.* том. xxiii. (Литература.)

— Neuerliche Beobachtungen über das Vorkommen des Ankylostomum duodenale bei den Bergleuten. *Wiener klin. Воч.* 1892, № 24.

Zenoni, C. Über das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen im circulierenden Blut. *Архив Вирхова*, 1895, том сxx.

Zesas, G. Beitrag zur Kenntniss der Blutveränderung bei entmilzten Menschen und Tieren. *Свод Лангенбега*. 1883, том. xxviii.

СНОСКИ:

[37] Из-за огромного объема гематологической литературы мы смогли сослаться только на более поздние публикации. Мы, однако, указали несколько работ, в которых можно найти библиографии по отдельным разделам предмета.

КЕМБРИДЖ: НАПЕЧАТАНО ДЖ. И К. Ф. КЛЭЕМ В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ UNIVERSITY PRESS.